

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, ANA MARÍA GÓMEZ JARAMILLO con C.I. 1711267441 autora del trabajo de graduación intitulado: "DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO VIRALES Y NO VIRALES PARA EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES TRATADOS EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN Y EL HOSPITAL DE SOLCA NÚCLEO DE QUITO, DESDE EL AÑO 2003 HASTA EL AÑO 2014", previa a la obtención del título profesional de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA en la Facultad de Medicina:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 26 de febrero del 2016



Ana María Gómez Jaramillo

C.I. 1711267441

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO VIRALES Y NO VIRALES PARA
EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES TRATADOS EN EL
HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN Y EL HOSPITAL DE SOLCA NÚCLEO DE
QUITO, DESDE EL AÑO 2003 HASTA EL AÑO 2014**

Disertación previa a la obtención del título de especialista en Medicina Interna

AUTORA: MD. ANA MARÍA GÓMEZ JARAMILLO

DIRECTORA: DRA. CRISTINA GARCÉS

DIRECTORA METODOLÓGICA: DRA. PAMELA CABEZAS

Quito, marzo 2016

Agradecimientos

A mi madre, eje de mi vida, por darme la fuerza y motivación necesarias para desarrollar mis capacidades y culminar este trabajo, con su amor y paciencia me ha apoyado en cada momento, sin ella no lo habría logrado.

A la Dra. Rosa Terán, por sus enseñanzas y conocimientos impartidos, que han forjado en mi disciplina y perseverancia. Por otra parte mi más sincero agradecimiento a la Dra. Cristina Garcés, Dra. Greys Jimbo y Dra. Pamela Cabezas, por ser un ejemplo de profesionalismo en cada una de sus ramas.

No puedo dejar de mencionar a la prestigiosa Pontificia Universidad Católica del Ecuador en la cual no solo pude realizar mis estudios de pregrado, sino que además me dio la oportunidad de realizar mi especialidad y me permitió conocer grandes maestros, merecedores de mi eterna admiración y agradecimiento.

A aquellas personas que con el tiempo se convirtieron en grandes amigos, a todos mis compañeros del Posgrado, gracias por enseñarme a trabajar en equipo, con su amistad fueron parte de este sueño; a todos ellos muchas gracias.

Índice

	Página.
Resumen	1
Abstract	3
Capítulo1. Introducción	5
Capítulo 2. Justificación	7
Capítulo 3. Epidemiología del Carcinoma Hepatocelular	8
Capítulo 4. Factores de Riesgo	11
4.1 Factores de riesgo virales	12
4.1.1 Hepatitis B	12
4.1.2 Hepatitis C	13
4.2 Factores de riesgo no virales	14
4.2.1 Aflatoxinas	14
4.2.2. Tabaco	14
4.2.3 Alcohol	15
4.2.4 Pesticidas	17
4.2.5 Anticonceptivos orales	18
4.2.6 Obesidad	19
4.2.7 Diabetes Mellitus	21
4.2.8 Hipotiroidismo	25
4.2.9 Dislipidemia	26
4.2.10 Esteatosis hepática no alcohólica	28

	Página.
Capítulo 5. Clínica y Diagnóstico	32
5.1 Cuadro clínico	32
5.2 Diagnóstico	33
5.3 Cribado	35
Capítulo 6. Materiales y Métodos	41
6.1 Muestra	41
6.2 Unidad de estudio	41
6.3 Método de muestreo	41
6.4 Justificación de su representatividad	42
6.4.1 Criterios de inclusión	42
6.4.2 Criterios de exclusión	42
6.5 Tipo de estudio	42
6.6 Procedimientos de recolección de información	42
6.7 Plan de análisis de datos	43
6.8 Limitaciones del estudio	43
Capítulo 7. Aspectos Bioéticos	44
Capítulo 8. Resultados	45
8.1 Análisis univarial	45
8.1.2 Variables descriptoras de la población	45
8.2 Análisis multivarial	62
8.2.1 Variables relacionadas para el desarrollo de hepatocarcinoma	62
Capítulo 9. Conclusiones	89

	Página.
Capítulo 10. Discusión	91
Capítulo 11. Recomendaciones	94
Referencias	97
Lista de tablas	109
Lista de figuras	114
Lista de abreviaturas	116
Anexos	117

Resumen

Introducción: se trata de un estudio descriptivo transversal que analiza a todos los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma del Hospital Carlos Andrade Marín y del Hospital de Solca Núcleo de Quito. El objetivo principal es describir los factores de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma en los pacientes con dicho diagnóstico.

Materiales y métodos: las variables a ser medidas son en primera instancia las características demográficas de los pacientes, se analiza la presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus, la obesidad, el hipotiroidismo, la dislipidemia, la esteatosis hepática, la cirrosis de cualquier etiología, la exposición a pesticidas y anticonceptivos orales, hábitos perniciosos como el alcohol y el tabaco; además de evaluar la existencia de infección crónica por los virus de la hepatitis B y C.

La recolección de información se basa en los registros médicos de los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma de los hospitales colaboradores. Estos datos se analizan mediante el sistema SPSS en su última versión.

Resultados: la muestra es de 237 pacientes de las cuales hubo 43 pérdidas por inconsistencias de los datos en las historias clínicas, por lo que el total es de 194 pacientes. En el análisis univariado se encontró 102 hombres (52,6%) y 92 mujeres (47,4%); la media de edad es de 63,47 años. Las provincias con mayor número de casos de hepatocarcinoma son Pichincha (56,2%), seguida de Imbabura (8,2%) y Esmeraldas (4,6%). Un 22,7% de los pacientes se dedican a la agricultura. El factor de riesgo exposicional con un mayor porcentaje de pacientes es el grupo de los fumadores con 30,9%, que constituyeron la tercera parte de la muestra.

Apenas el 1,5% de pacientes tiene antecedentes familiares en primer grado de consanguinidad con diagnóstico de hepatocarcinoma. El desorden metabólico más relacionado con el hepatocarcinoma es la Diabetes Mellitus (29,9%), seguido de la dislipidemia (35,1%) y el hipotiroidismo (10,3%). La mayoría de los pacientes tienen un índice de masa corporal alterado, así un 19,1% y un 34,5% están en los rangos de obesidad y sobrepeso respectivamente; ambos grupos constituyen el 53,6% de la población. El porcentaje de infección por los virus de la hepatitis B y C es bajo (4,1%, y 0.5% respectivamente). En el caso de la hepatitis C se trata de un solo caso perteneciente al Hospital de Solca.

La hepatopatía crónica definida como cirrosis está presente en el 11,3% de los pacientes analizados. La dislipidemia independientemente de su etiología primaria o secundaria se relaciona en un mayor porcentaje a la presencia de esteatosis (19,1%). En el análisis multivarial, el OR fue estadísticamente poco relevante para la mayoría de variables. Los resultados más significativos fueron para la relación entre Diabetes Mellitus y esteatosis (OR: 1,3 IC: 95%), hipotiroidismo y esteatosis (OR: 1,19 IC: 95%), anticonceptivos orales, diabetes, hipotiroidismo y el desarrollo de cirrosis (OR: 1,19, OR: 1,7, OR: 1,44 respectivamente, IC: 95%). Sin embargo no se descarta la relación de estos factores con el desarrollo de hepatocarcinoma.

Conclusiones: En la población analizada se observa que la hepatitis viral no es la principal causa del carcinoma hepatocelular como lo describe la literatura. Los resultados del estudio son consistentes con el hecho de que, la etiología metabólica es multifactorial, siendo todas estas comorbilidades controlables y prevenibles. El hepatocarcinoma es una neoplasia susceptible de un screening accesible, de bajo costo y por lo tanto aplicable a nuestra población.

Palabras clave: hepatocarcinoma, factor de riesgo.

Abstract

Background: this is a descriptive study analyzing all patients diagnosed with hepatocellular carcinoma in at the Carlos Andrade Marín Hospital and Solca Quito Nucleus Hospital. The main objective is to describe the risk factors for the development of hepatic carcinoma in patients with this diagnosis.

Methods and materials: the variables to be measured are primarily demographic characteristics of the patients, comorbidities such as Diabetes Mellitus, obesity, hypothyroidism, dyslipidemia, fatty liver, cirrhosis of any etiology, exposure to pesticides and oral contraceptives, harmful habits such as alcohol and tobacco; in addition to assessing the existence of chronic infection with hepatitis B and C virus.

Data collection is based on the medical records of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma of hospital staff. This data is analyzed using the SPSS system in its latest version.

Results: The sample is 237 patients of which 43 had losses data inconsistencies in medical records, so a total of 194 patients were analyzed. Univarial analysis found 102 men (52,6%) and 92 women (47,4%), were the average age is 63.47 years.

The provinces with the highest number of cases of hepatocellular carcinoma are Pichincha (56,2%), followed by Imbabura (8,2%) and Esmeraldas (4,6%). 22,7% of patients practice agriculture. Expositional risk factor with a higher percentage of patients is the group of smokers with 30,9%, which accounted for a third part of the sample. Just 1,5% of patients have a family history in first degree relatives diagnosed with liver cancer. The metabolic disorder most associated with hepatic carcinoma is the Diabetes Mellitus (29,9%), followed by dyslipidemia (35,1%) and hypothyroidism (10,3%).

Most patients have an altered body mass index, 19,1% and 34,5% were in the range of obesity and overweight respectively; both groups constitute 53,6% of the population. The percentage of infection with hepatitis B and C is low (4,1% and 0,5% respectively) in the case of hepatitis C, it is one case belonging to Hospital Solca.

Chronic liver cirrhosis is present in 11,3 % of patients analyzed. Dyslipidemia regardless of primary or secondary etiology is related to a greater percentage of steatosis (19,1%).

In multivariial analysis, the OR wasn't statistically relevant for most variables. The most significant results were for the relationship between Diabetes Mellitus and steatosis (OR : 1,3 CI 95 %) , hypothyroidism and steatosis (OR 1,19 CI 95 %) , oral anticonceptives, diabetes, hypothyroidism and development of cirrhosis (OR : 1,19 , OR 1,7 , OR : 1,44 respectively, IC 95%). However the relationship of these factors with the development of hepatocellular carcinoma is not ruled out.

Conclusions: In the study population it shows that viral hepatitis is not the cause of hepatocellular carcinoma as described in the literature. The study results are consistent with the fact that metabolic etiology is multifactorial, with all these controllable and preventable comorbidities. Hepatocellular carcinoma is a neoplasm susceptible accessible screening and inexpensive, applicable in our population.

Keywords: hepatocellular carcinoma, risk factor.

Capítulo 1. Introducción

En contraste con muchos otros tumores malignos en los que los factores de riesgo son parcialmente identificados, en el hepatocarcinoma (HCC) estos factores son diversos y bien reconocidos. Los virus hepatotropos son los que principalmente están implicados en la fisiopatología de esta malignidad, sin embargo existen otros factores de riesgo ambientales como las aflatoxinas, los pesticidas, tabaco, alcohol, fármacos, entre otros.

El tabaco y el consumo de los anticonceptivos orales también han sido descritos como factores de riesgo individual para el desarrollo del HCC. Ciertas enfermedades de depósito hepático como la hemocromatosis, los desórdenes del glucógeno, la enfermedad de Wilson y el déficit de $\alpha 1$ antitripsina junto a desordenes autoinmunes son comorbilidades asociadas a un mayor riesgo de padecer carcinoma hepatocelular. (Chen c, 2006)

Los factores de riesgo metabólico como la obesidad, la diabetes mellitus (DM) y la esteatosis hepática no alcohólica (por sus siglas en inglés non alcoholic fatty liver disease NAFLD) también han sido relacionados con el desarrollo de HCC; sin embargo, los mecanismos que conllevan a la degeneración maligna aún no son claros. (Adrian M, 2010)

La fibrosis hepática llega a estar presente en hasta un 30% de los pacientes obesos, además en estos casos es frecuente encontrar alteraciones en las pruebas de función hepática sin enfermedad hepática adquirida, autoinmune o genética. Se ha establecido que las personas obesas presentan un riesgo de hasta 4 veces mayor de presentar cáncer hepático. (Ratziu V, 2000)

En estudios comparativos entre personas sanas con pacientes que tenían hepatocarcinoma, se demostró que la diabetes mellitus incrementó 2 a 3 veces el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer en el caso de padecer cirrosis. (Lagiou P, 2000)

La NAFLD es una entidad con múltiples causas relacionadas entre sí, siendo la obesidad y la DM las más relevantes; patologías que comparten la insulinoresistencia como eje de la enfermedad. La evolución de la esteatosis es variable, así, esta puede tener un curso benigno mientras que en otras ocasiones existe una progresión hacia la cirrosis. (Dixon J, 2011)

La fisiopatología básicamente se explica por el depósito graso hepático cuando la lipogénesis supera a la lipólisis lo que produce un daño crónico causado por distintos mecanismos que incluyen la hipoxia, toxinas, inflamación sistémica, ayuno, deficiencias nutricionales y diversas alteraciones metabólicas. (Clark J, 2003)

La hepatocarcinogenesis finalmente se da por el aumento de la señalización celular que lleva a la angiogénesis, la metilación y acetilación de proteínas unidas al ADN (las histonas); la estimulación de los receptores tirosincinasa del factor de crecimiento y la vía JAK/STAT. (Arbuthnot P, 2001)

En conclusión el aumento de la resistencia periférica a la insulina, anomalía metabólica presente en los pacientes obesos y diabéticos, así como en pacientes con esteatosis no alcohólica, lleva a cambios oxidativos que podrían explicar la proliferación tumoral. (Idrovo V, 2004)

Capítulo 2. Justificación

El carcinoma hepatocelular es la neoplasia primaria del hígado más frecuente, su incidencia y mortalidad global han aumentado en los últimos 20 años; y debido a su mal pronóstico se ha puesto mayor atención hacia la causalidad de los factores de riesgo que podrían ser prevenibles y/o tratables. (Mokdad A, 2016)

Distintos estudios han documentado que la esteatosis hepática no alcohólica es la manifestación hepática consecuente de la obesidad, la DM, la dislipidemia; en otras palabras, del síndrome metabólico; pudiendo progresar hacia HCC con o sin cirrosis. Tomando en cuenta la epidemia actual de pacientes con obesidad y DM, se espera que la incidencia y la prevalencia de HCC también aumente.

Actualmente desde el punto de vista molecular, la etiopatogenia del hepatocarcinoma es más comprendida, lo que abre las posibilidades a un mejor manejo de estos pacientes creando una mayor sobrevida.

Es muy importante para la comunidad científica conocer más acerca de la patogenia del HCC y al mismo tiempo reconocer a la población con riesgo de padecer HCC por causas prevenibles o tratables como las mencionadas, en prospectiva de desarrollar recomendaciones de vigilancia para detectar esta neoplasia en estadios tempranos, lo que no sólo aumentará a supervivencia de estos pacientes, sino también reduciría costos a largo plazo.

Capítulo 3. Epidemiología

La incidencia promedio del carcinoma hepatocelular oscila entre el 2 al 11% en varias series internacionales, ocupando el segundo lugar en mortalidad en todo el mundo en cuanto a neoplasias gastrointestinales. De acuerdo al reporte anual mundial de estadísticas en cáncer, el diagnóstico de HCC comprende el 76% de todos los tumores primarios de hígado. (Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG) and National Cancer Center, Korea (NCC), 2014)

Es muy frecuente en el sureste de Asia, África subsahariana y en China, donde se reportan aproximadamente el 50% del total de los casos en el mundo. (Figura 1.) En varones, el cáncer hepático es el quinto tumor en frecuencia, mientras que en las mujeres ocupa el séptimo lugar; en ambos casos la mortalidad es elevada. Se considera una enfermedad altamente agresiva teniendo una tasa de fatalidad equiparable a la incidencia. (Jermal A, 2011)

Existe una variabilidad geográfica que difiere por las características étnicas, exposición a los virus hepatotropos y a patógenos ambientales según la población. Se considera que en Asia y África la incidencia llega a ser de 35,5 a 24,2 por cada 100 000 habitantes respectivamente. Lo dicho corresponde a una alta frecuencia de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en dichas poblaciones. (Slolnick A, 1996)

Se considera a Tailandia e Indonesia, países de Europa occidental, como áreas de incidencia intermedia. América del Norte, Sudamérica y Australia son zonas de baja ocurrencia de casos nuevos con reportes de aproximadamente 3 a 5 casos por cada 100 000 habitantes por año, países en los que además existe mayor sobrevivencia para los pacientes con infección crónica por

hepatitis B y C. (Davila J, 2004) El hepatocarcinoma es una neoplasia con tasas de mortalidad muy altas y esto tiene relación con su diagnóstico tardío. (MB., 2005)

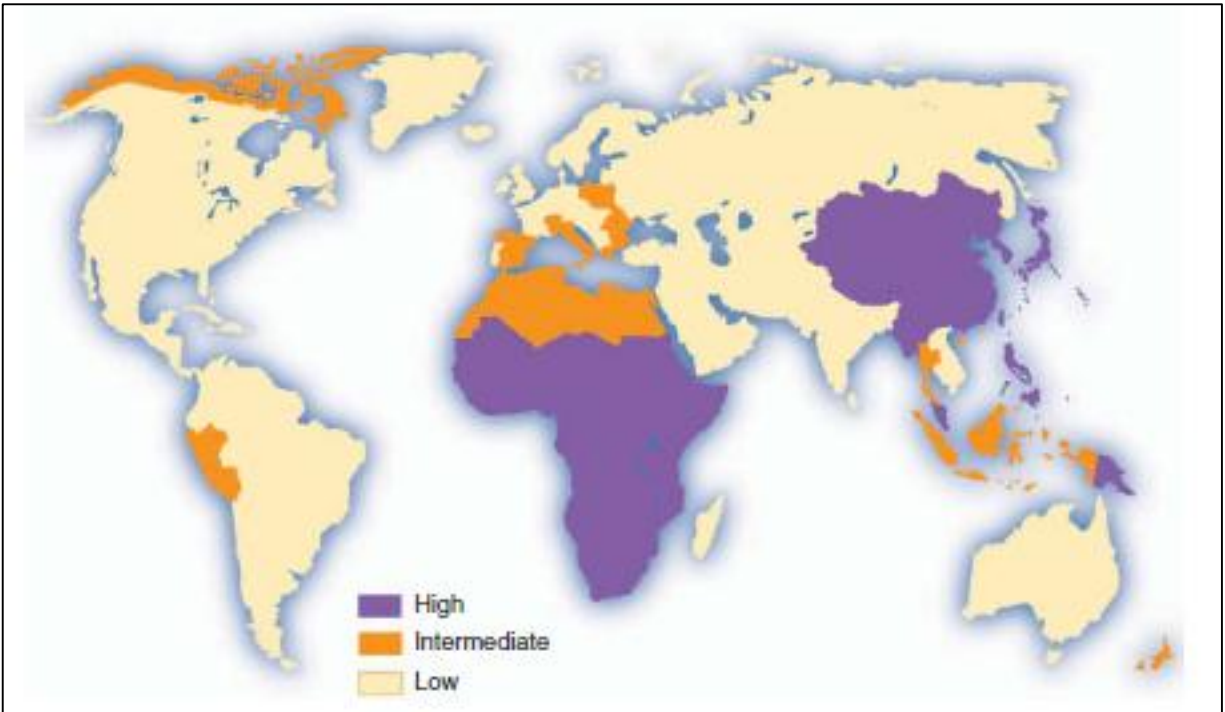


Figura 1. Incidencia del carcinoma hepatocelular en diferentes partes del mundo. Alta tasa: más de 15 casos, ajustada por edad / 100.000 habitantes / año; intermedia, la tasa ajustada por edad de 5 a 15 casos / 100.000 / año ; baja tasa de menos de 5 casos / 100.000 / año , ajustada por edad. Fuente: Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and Liver disease. Tumor and Cysts of the Liver. Chapter 94.

La prevalencia del hepatocarcinoma en Latino América no ha sido exhaustivamente estudiada, así, existen series de casos realizadas en ciertos países, como por ejemplo Brasil y Perú, con reportes de hasta un 36% de pacientes con esta malignidad y con hepatitis viral. (Goncalves CS, 1997) (Fassio E, 2010)

En el Ecuador, el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos para el año 2001 consideró a la cirrosis y sus complicaciones como la novena causa de muerte entre los pacientes que padecen enfermedades hepáticas. Un estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín reveló que hasta un 3% de estos casos de cirrosis tuvieron como causa de muerte al hepatocarcinoma.

(Abarca J, 2003)

Capítulo 4. Factores de Riesgo

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de hepatocarcinoma, los virus hepatotropos son bien reconocidos ya que causan degeneración tumoral hepática y su incidencia corresponde claramente a la prevalencia de esta neoplasia.

Por otra parte existen aquellos grupos de pacientes que padecen de hepatocarcinoma de etiología no claramente filiada, asociado o no a hepatopatía crónica de base. Múltiples factores no virales han sido potencialmente relacionados al desarrollo de HCC, patologías como la Diabetes Mellitus y la obesidad con el subsecuente desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica han venido cobrando importancia por la mayor incidencia de estas comorbilidades entre los adultos jóvenes. (WP., 2008)

Los factores de riesgo no virales que se comportan como entidades monogénicas son aquellas condiciones hereditarias como la hemocromatosis y enfermedades de depósito hepático; y por otro lado, están los desórdenes metabólicos en los que se incluyen a la esteatohepatitis no alcohólica relacionada con la diabetes mellitus, la obesidad, el hipotiroidismo, la hepatopatía alcohólica y la exposición a toxinas ambientales y fármacos como los anticonceptivos orales; todos estos de comportamiento poligénico. (Figura 2.) (Ambreen A, 2013)

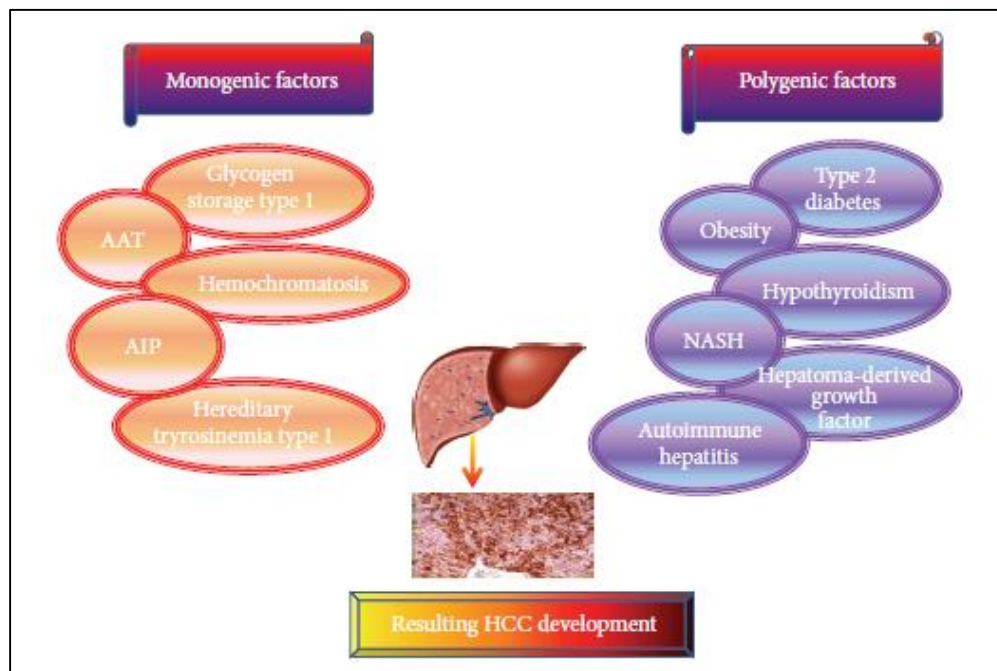


Figura 2. Enfermedades monogénicas y poligénicas causantes del desarrollo de HCC. Fuente: Ambreen Ayub, Usman Ali Ashfaq, and Asma Haque. HBV Induced HCC: Major Risk Factors from Genetic to Molecular Level. 2009.

4.1 Factores de riesgo virales

4.1.1 Hepatitis B.

En el contexto de una infección crónica por el VHB, el apareamiento del hepatocarcinoma es independiente del desarrollo de cirrosis, a pesar de que se conoce que hasta un 90% de pacientes con esta infección puede desarrollar hepatopatía crónica. (Beasley, 1998)

Una serie de factores del virus y del huésped son los que llevan al desarrollo de cáncer hepático. La carga viral, es decir, valores elevados del ADN del virus (más de 10 000 copias/ml) confiere un mayor riesgo de desarrollar la neoplasia. En Taiwán la mayor cohorte estudiada con

aproximadamente 4000 pacientes demostró que la incidencia de HCC es menor en aquellos con menos de 300 copias de ADN viral (incidencia acumulada del 1,3 %), por lo que sería un predictor independiente. (Chen CJ, 2006)

El riesgo es igualmente mayor en pacientes con la presencia del antígeno de envoltura (HBeAg) que determina una replicación activa y paradójicamente en aquellos con una infección serológicamente resuelta; es decir con la presencia del antígeno de superficie (HBsAg) positivo y ausencia del HBeAg. (Yang HI, 2002)

Otro determinante viral que está en relación a la variabilidad geográfica de la distribución de del VHB es el genotipo, siendo el C y D los que más fuertemente están asociados al desarrollo de HCC. (Yuen M, 2009)

4.1.2 Hepatitis C.

La infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) está relacionada al desarrollo de HCC, sobre todo en aquellos pacientes con estados avanzados de la enfermedad y que han llegado a la cirrosis, incluso desde el estadio A en la escala de Child Pugh. (Lok A, 2009) Un porcentaje bajo de pacientes llegan a desarrollar HCC sin evidencia de fibrosis hepática, y por otra parte no se ha encontrado diferencias entre los hombres y mujeres infectados. (Huag Y, 2011)

La coinfección de los VHB y VHC también se ha asociado con un mayor riesgo de HCC. Algunos estudios sugieren que los pacientes con doble infección pueden tener una mayor tasa de HCC en comparación con los pacientes infectados por cualquiera de los virus aisladamente, en particular aquellos que son anti - VHC y HBeAg positivo. (Huang Y, 2005)

Otros factores concomitantes que aumentan las posibilidades de padecer HCC en los pacientes con infección crónica viral hepática por VHC son la presencia de enfermedades como la DM, la obesidad y el abuso de alcohol. (Tsuluma H, 1993)

4.2 Factores de riesgo no virales

4.2.1 Aflatoxinas.

Se ha descrito la relación entre las aflatoxinas y la contaminación del agua con el desarrollo de HCC; sin embargo no todos los estudios son concluyentes, y más importante aún es el hecho de que de forma independiente no son determinantes como otros factores de riesgo con mayor peso en la hepatocarcinogenesis. La influencia de esta toxina micótica sobre el supresor tumoral p53 causando su mutación ha sido demostrada en estudios experimentales con roedores y en pacientes expuestos crónicamente al consumo de alimentos contaminados. (Yan R, 1996)

4.2.2 Tabaco.

El consumo crónico de alcohol y el tabaquismo tiene un papel crucial en el desarrollo de hepatopatía inflamatoria crónica. La ingesta promueve la generación de especies reactivas del oxígeno dentro de las células hepáticas y esto expone al ADN al estrés oxidativo continuo y finalmente conduce al daño del material genético.

El efecto biológico del tabaco es plausible, su potencial carcinogénico proviene de los metabolitos directamente depurados en el hígado. Un estudio de cohorte prospectivo que incluyó más de 4000 hombres mayores de 40 años seguidos durante 9 años, demostró que los que

fumaban tenían un riesgo triplicado de cáncer primario de hígado en comparación con los no fumadores. (Tokui N, 2000)

La reciprocidad entre la cantidad de tabaco consumida y el riesgo de padecer de cáncer hepático no ha sido comprobada, sin embargo el tiempo de tabaquismo aumenta significativamente el riesgo de HCC para aquellos que han tenido este hábito por más de 10 años. (Jee S, 2004)

Es importante recalcar que la asociación entre el tabaco y el cáncer de hígado depende además de los factores del huésped, tales como la genética, el género, historia de hepatitis viral y la obesidad. El mecanismo biológico para esta sinergia entre factores aún es desconocido. Además del riesgo de desarrollar HCC, también se sugiere en la literatura que fumar aumenta el riesgo de muerte por esta neoplasia. En un estudio Coreano de cohorte de la Prevención del Cáncer, los hombres fumadores tenían un mayor riesgo de muerte por HCC. (Jee S, 2004)

4.2.3 Alcohol.

El consumo de alcohol está relacionado con el desarrollo de enfermedad hepática crónica así como fibrosis y hepatocarcinoma, esta relación tiene que ver con el efecto tóxico directo del etanol y por una influencia indirecta, al ser la causa más representativa en la génesis de la cirrosis. (Tsukuma H, 1993)

De manera objetiva, el consumo crónico de alcohol en más de 80 gramos al día durante un periodo de 10 años aumenta el riesgo de HCC en 5 veces; por otra parte el alcohol como causa de descompensación en la cirrosis aumenta el riesgo de hepatocarcinoma en el 1% por año. Los mecanismos por los que el alcohol provoca HCC no se conocen por completo, pero pueden incluir la pérdida cromosómica, el estrés oxidativo, un nivel de ácido retinoico disminuido en el

hígado, la metilación del ADN, y la susceptibilidad genética. El consumo de alcohol aumenta año tras año en muchos países, lo que sugiere que el alcohol seguirá siendo una causa frecuente de HCC en todo el mundo. (Morgan TR, 2004)

La relación entre el alcohol y otras comorbilidades ha sido ampliamente estudiada, así se ha visto que la obesidad y el alcohol interactúan para aumentar el riesgo de muerte por insuficiencia hepática en los hombres. En un estudio que involucró a una de 23 712 residentes taiwaneses (50,3% hombres) y que fueron seguidos durante 11,6 años para evaluar la incidencia de HCC, se identificaron 305 casos de HCC teniendo como predictores estadísticamente significativos al sexo masculino junto al consumo de alcohol y la obesidad, mostrando una asociación sinérgica y multiplicativa en el riesgo. (Loomba R, 2013)

Hay una alta frecuencia del VHB y del VHC entre los individuos con enfermedad hepática alcohólica y con carcinoma hepatocelular, esto sugiere que los virus están implicados en la patogenia de estas enfermedades. El alcohol puede actuar sinérgicamente mediante la promoción del desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática; además la interacción del etanol con los hepatocitos infectados puede resultar en patrones alterados de la expresión génica y la replicación del virus. (Brechot C, 1996)

Estudios exhaustivos en pacientes con infección por el VHC han demostrado que entre los bebedores de alcohol el riesgo de carcinoma hepatocelular está aumentado de manera lineal con una ingesta diaria mayor que 60 g/día, que junto con el virus conlleva un aumento de dos veces en el riesgo sobre el provocado por alcohol solo. (El Serag H, 2003) Aún no está definido un rango seguro en gramos de consumo de alcohol para pacientes infectados por este virus.

4.2.4 Pesticidas.

La exposición ocupacional a pesticidas puede tener un papel contributivo en la etiología y la progresión del HCC. Distintos tipos de solventes y pesticidas han sido asociados al desarrollo de HCC en el contexto de una exposición ambiental y/o ocupacional. Los más reconocidos como cancerígenos humanos son los compuestos arsenicales, cloruro de vinilo, óxido de etileno, herbicidas clorofenólicos, carbamatos y los organofosforados. En Estados Unidos se realizó uno de los principales estudios epidemiológicos que analizó esta relación, en el que se sugiere que los pesticidas organoclorados se asocian con un aumento en el riesgo HCC entre los hombres, pero no en mujeres. (VoPham T, 2015)

En otros países donde la prevalencia del HCC es baja, como en Grecia, un estudio geoepidemiológico recolectó datos en un periodo de 20 años, el mismo reportó datos de un área con uso generalizado de pesticidas, en donde se detectó una mayor distribución espacial de lo esperado de casos de carcinoma hepatocelular. (Sifaki D, 2015). Por otra parte es conocida la relación de los pesticidas con otros factores de riesgo que contribuyen a la aparición de esta neoplasia.

En Egipto, país en donde confluyen varios factores, incluyendo un alta prevalencia de infección por el VHC, el uso generalizado de pesticidas y las dietas que están contaminadas por la aflatoxina B1 (AFB1) en las zonas rurales; se investigaron los conocimientos, actitudes y prácticas de prevención relacionadas con la infección por el VHC y el uso de pesticidas.

Los resultados demostraron que hay una falta de conocimiento de la infección por el VHC y su modo de transmisión, además de un uso limitado de medidas de protección contra pesticidas. Estas conductas pueden explicar el aumento en la incidencia de casos de HCC. (Saleh D, 2014)

El efecto carcinogénico de los pesticidas en los pacientes con hepatitis viral, en especial aquellos con infección por el VHC se debería al predominio de factores proinflamatorios que condicionaría la formación de una respuesta inmune contra el hepatocito.

4.2.5 Anticonceptivos orales.

Antes del uso generalizado de los anticonceptivos orales (AO), los tumores hepáticos benignos en mujeres jóvenes rara vez se observaban. Estos medicamentos están relacionados con el desarrollo de tumores hepáticos benignos como el hemangioma, el adenoma y la hiperplasia nodular focal. Se ha propuesto que los AO también podrían estar asociados a la degeneración maligna de los adenomas hacia hepatocarcinoma. (Korula J, 1991)

Hay reportes de mujeres que tomaban AO y presentaron HCC a una edad temprana, alrededor de los 30 años de edad y con una toma de AO por aproximadamente 10 años. (Rosenberg, 1991)

El mecanismo por el cual los estrógenos contribuyen al desarrollo de adenomas hepáticos y su posterior transformación a HCC aún no se conoce; la hipótesis está en la influencia de los estrógenos en la transformación hepatocelular a través de los receptores de esteroides. (Cohen C, 1998)

La frecuencia de degeneración de los adenomas hepáticos hacia un hepatocarcinoma se encuentra entre un 5 al 20%, según la literatura. Los resultados de múltiples estudios han demostrado que el consumo por corto plazo, definido como menos de 5 años, no supone un riesgo de HCC. (Maheshwari S, 2007) Un aumento en el tamaño de un adenoma en imágenes secuenciales, o un aumento en los niveles de Alfafetoproteína (AFP) en suero deben plantear la transformación maligna hacia HCC.

4.2.6 Obesidad.

La obesidad, determinada por un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m², trae consigo morbilidades que pueden llevar a la muerte. Según la Organización Mundial de la Salud, cada año alrededor de 3,4 millones de personas mueren por enfermedades resultantes de la obesidad. Entre las patologías derivadas de la obesidad se han descrito algunos tipos de cáncer, entre los que destacan el de mama, colon, esófago, páncreas y hepático. (Haslam D, 2005)

Los datos aportados por un metaanálisis de 11 estudios de cohorte sobre el riesgo de cáncer hepático en pacientes con exceso de peso; concluye que en comparación con las personas de peso normal, los riesgos relativos de cáncer de hígado fueron 1,17 para los que tenían sobrepeso (intervalo de confianza del 95%: 1,02 a 1,34) y de 1,89 para los que eran obesos (IC del 95%: 1,51 a 2,36); lo que se interpreta como un mayor riesgo de padecer HCC. (Larsson SC, 2007)

Algunos países han hecho estudios con series de casos de pacientes con diagnóstico de HCC, de los cuales se analizó el riesgo que confiere la obesidad para esta neoplasia; así en Suecia, por ejemplo, se encontró que existe un riesgo hasta 3 veces mayor de padecer este cáncer. (Wolk A, 2001) Por otra parte, en Europa, un estudio observó un aumento significativo del riesgo de HCC entre los pacientes obesos o diabéticos sin hepatitis viral; siendo este riesgo mayor si la obesidad y la DM estaban presentes. (Polesel J, 2009)

Al examinar la relación sinérgica entre la obesidad y otros factores de riesgo para HCC, el riesgo es significativamente más alto tanto para los hombres como para mujeres; estos resultados los arrojó un estudio realizado en Taiwán con una población de 23,712 pacientes en los que se analizó la obesidad junto al consumo de alcohol, hepatitis viral, DM y niveles elevados de transaminasas; determinando que el exceso de riesgo debido a la interacción de estos factores, la

proporción atribuible, y el índice de sinergia fueron 4,83, 0,67 y 4,53, respectivamente, lo que sugiere una asociación multiplicativa. (Rohit L, 2013)

En la obesidad además se ha visto que la cirrosis criptogénica es más prevalente que en otros pacientes con hepatitis viral o enfermedades autoinmunes con afectación hepática; y por otra parte esta prevalencia es similar en aquellos pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. (Poonawala A, 2000) Claramente, estos datos sugieren que el cribado es importante para el diagnóstico de HCC en pacientes obesos, que pueden ser asintomáticos.

De hecho, la obesidad podría llegar a ser el contribuyente más sustancial en la génesis del carcinoma hepatocelular en general debido a su mayor prevalencia a nivel mundial a diferencia de la infección viral; así lo aseguran algunas revisiones científicas, donde además dilucidan la etiopatogenia derivada de esta condición. (Park E, 2010)

El papel que juega el tejido adiposo como un modulador del sistema endocrino y facilitador de la inflamación subclínica crónica por el estrés oxidativo (citoquinas y adipocinas) y la intervención de hormonas como la leptina, la insulina y la prolactina, explicaría el escenario para la degeneración tumoral. (Figura 3.)

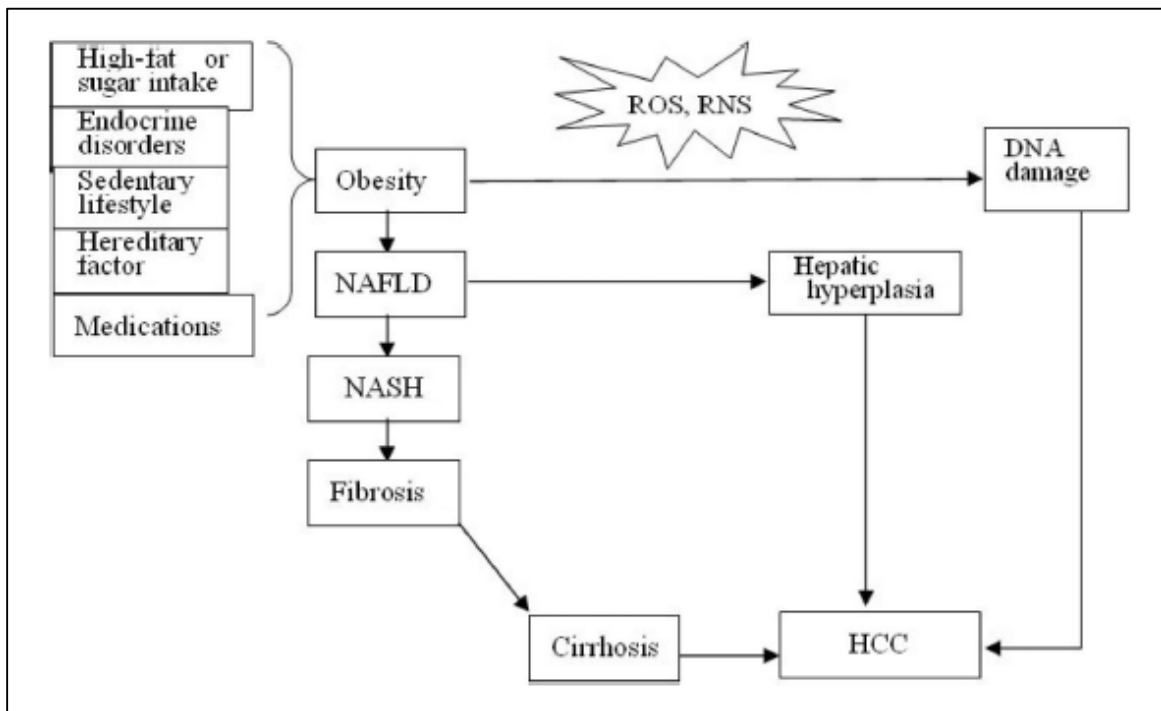


Figura 3. Mecanismos propuestos para la hepatocarcinogenesis inducida por la obesidad. ROS: especies reactivas del oxígeno; RNS: especies reactivas de nitrógeno. Fuente: Beicheng Sun and Michael Karin. J Hepatol. 2012 March. Obesity, Inflammation and Liver Cancer.

4.2.7 Diabetes Mellitus.

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades más comúnmente encontradas en los pacientes con carcinoma hepatocelular, además de que se asocia significativamente con un mal pronóstico en la historia natural de esta neoplasia y por ende ensombrece la supervivencia.

Debido a que el hígado juega un papel crucial en el metabolismo de la glucosa, la DM es un fenómeno presente en muchas enfermedades crónicas del hígado tales como hepatitis crónica, hígado graso no alcohólico, la insuficiencia hepática y la cirrosis.

En los últimos años, la DM se ha asociado con el aumento de riesgo de varios tumores malignos incluyendo el cáncer de mama, colon, riñón, hígado, endometrio y pancreático.

(Heman W, 2012)

Dado el síndrome de resistencia a la insulina presente en la DM, este mecanismo llevaría al desarrollo del hígado graso no alcohólico, incluyendo la esteatohepatitis no alcohólica como su forma más grave; ambas situaciones son reconocidas como factores de riesgo tanto para la cirrosis criptogénica y el HCC. (Maisa M, 2014)

Tomando en cuenta que la incidencia de HCC ha incrementado de forma alarmante a nivel mundial, datos recientes indican que la creciente epidemia de DM tipo 2 puede contribuir a esta tendencia. Así lo demuestran varios estudios en poblaciones con alta prevalencia de HCC, como Taiwan, en donde se analizó la base de datos del Seguro de Salud Nacional, con 19,349 pacientes recién diagnosticados de DM mayores de 20 años y 77,396 sujetos comparativos sin DM observados en un periodo desde 2000 hasta 2005.

La incidencia de HCC fue dos veces mayor en el grupo con DM en comparación con el grupo de no diabéticos (21,0 frente a 10,4 por 10.000 personas/año), con una razón de riesgo (OR) ajustada de 1,73 (IC 95 % = 1,47 -2,03). (Lai S, 2012) Este riesgo fue independiente de las infecciones virales por VHB, VHC, y del consumo de alcohol.

Sin embargo, el riesgo aumenta si la DM coincide con la infección crónica por el VHC y la cirrosis. Un aporte adicional del estudio taiwanés es que en sus resultados se encontró que el riesgo de HCC se puede reducir con el tratamiento de la DM con metformina o tiazolidinedionas.

Por otra parte, en pacientes con DM además se ha encontrado un incremento en 2,5 veces en el riesgo de padecer de HCC atribuido a la duración de la enfermedad (Hassan M, 2010) y

además de una asociación sinérgica significativa en la recurrencia de la neoplasia luego del tratamiento. (Komura T, 2007)

Se han realizado revisiones con el fin de entender la fisiopatología de la DM en el HCC; si bien se ha llegado a comprender como la resistencia a la insulina lleva a la esteatosis hepática y esto incide en la hepatocarcinogenesis, (ElSerag H, 2006) los mecanismos intermediarios no son claramente entendidos hasta el momento. La transformación maligna de los hepatocitos se daría por una mayor tasa de renovación celular en la lesión hepática crónica en el contexto de la inflamación perenne, la respuesta inmune y el estado de estrés oxidativo del ADN. (El-Serag H, 2007)

En los individuos con DM tipo 2, los tejidos con cáncer y precancerosos muestran signos de inflamación, con infiltración de células inmunológicas en el parénquima y por ende la presencia de citocinas en el entorno local. Estas citocinas promueven el desarrollo de un tumor mediante el bloqueo de la apoptosis y el aumento de la supervivencia celular maligna. (Lin W K. M., 2007)

Las interleuquinas han estado involucradas en la inflamación crónica del hígado y la patogénesis de diversas enfermedades hepáticas (Kishimoto, 2010); entre las que más se destacan están la interleuquina 6 (IL- 6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF – α), ya que se han relacionado con el desarrollo y progresión del HCC en los seres humanos. (Wong V, 2009)

Se ha estudiado a la IL-6 y el TNF alfa en la obesidad y la DM, en estas entidades el comportamiento de estas citocinas promueven el desarrollo de tumores y están secretadas por los linfocitos T, células de Kupffer, el tejido adiposo y otras células inflamatorias como los macrófagos y neutrófilos que infiltran el tejido hepático. (Park E, 2010) Las respuestas inflamatorias en la DM son mediadas principalmente por estas citocinas, que además actúan como factores de crecimiento y de angiogénesis, esto explicaría por qué el HCC se presenta más

comúnmente entre los pacientes con DM y el crecimiento tumoral es más acelerado. (Lin W, 2007)

Las vías moleculares activadas por estas interleuquinas incluyen la transducción de señales a través del activador de la transcripción 3 (STAT- 3) y el factor nuclear kappa (NF - k). *In vitro* e *in vivo* se ha comprobado la activación de la vía STAT-3 por la IL-6.

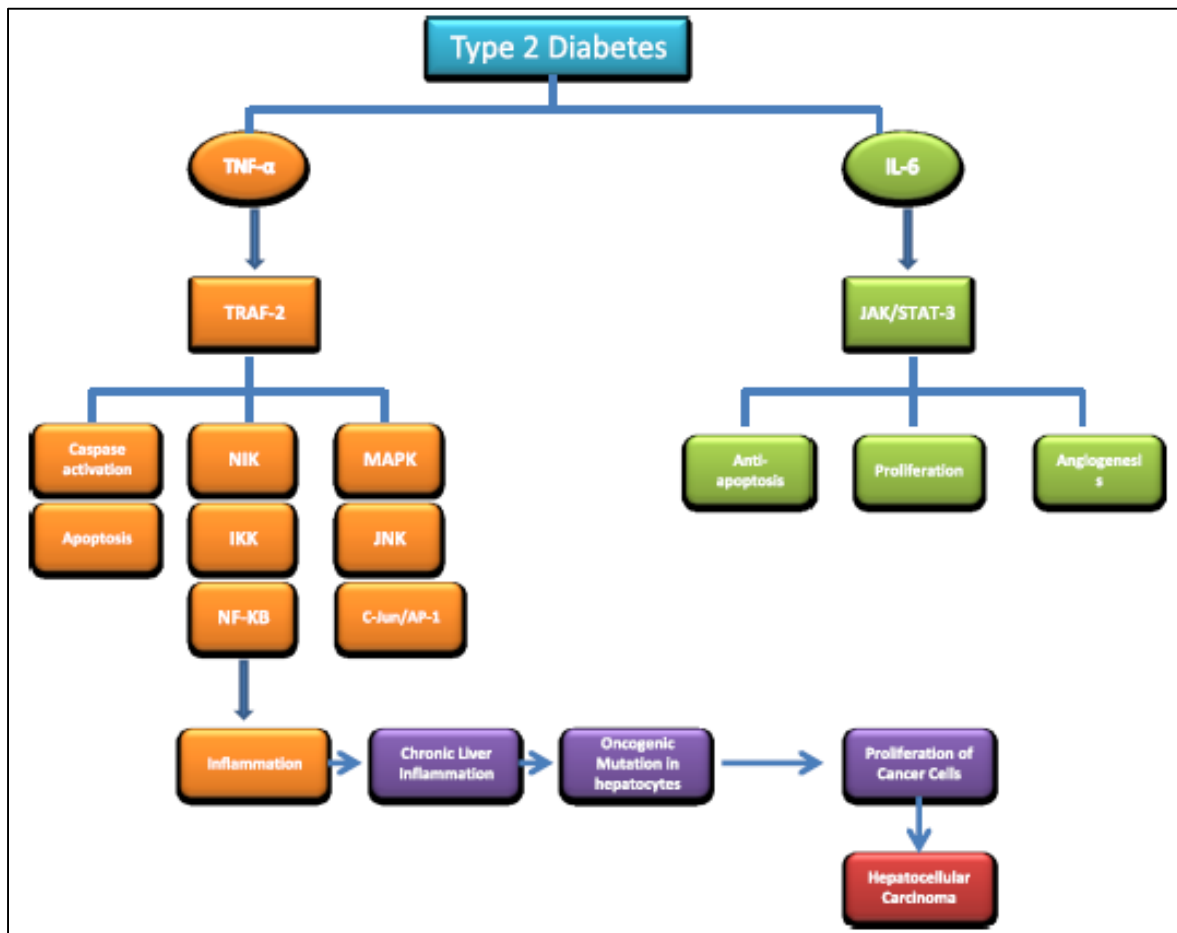


Figura 4. Impacto oncogénico de la IL- 6 / STAT- 3 y TNF- α / NF- kβ en las vías de señalización para el desarrollo y progresión del HCC. Fuente: Ali Kamkar et al. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders 2014. Insight into the impact of diabetes mellitus on the increased risk of hepatocellular carcinoma: mini-review.

4.2.8 Hipotiroidismo.

El hipotiroidismo es el trastorno de la tiroides más común entre la población adulta, sobre todo entre las mujeres. Un reciente informe del National Health and Nutrition Examination Survey indicó que la prevalencia del hipotiroidismo es de 7.9 % entre las edades de 12 a 79 años y del 12,1 % para aquellos con 80 años o más. (Aoki Y, 2007)

Las hormonas tiroideas juegan un papel esencial en el metabolismo de los lípidos, en su degradación y oxidación, por consiguiente, la deficiencia de la hormona tiroidea puede causar la hiperlipidemia, la misma que es crucial en la patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica (por sus siglas en inglés non alcoholic steatohepatitis NASH). (Liangpunskaul S, 2003) Además, los pacientes con hipotiroidismo pueden ganar peso en hasta un 15 % al 30 %, lo que se asocia al desarrollo de insulinoresistencia, también asociado a NAFLD. (M., 2000)

Además de la relación de la enfermedad tiroidea y el riesgo que conlleva la esteatohepatitis que genera, hay algunas condiciones extrahepáticas que se suscitan cuando existe una infección crónica por el virus de la hepatitis C y que tienen relación con la tiroides y el desarrollo de cáncer. Los fenómenos autoinmunes de la tiroides que llevan al hipotiroidismo están presentes en la historia de la infección por VHC (Quarante J, 1993), además de que el tratamiento con interferón también afecta a la glándula tiroidea. (Preziati D, 1995)

En general, los estudios sugieren una asociación clínica entre el hipotiroidismo y las enfermedades crónicas del hígado, basándose en la inflamación crónica de la esteatohepatitis, la autoinmunidad en la hepatitis C, y en los pacientes con DM, existe una alta prevalencia de desórdenes tiroideos debido al control que ejercen las hormonas de la tiroides sobre la producción y la utilización de la glucosa.

Aunque aún no son claras las razones de la aparición del hipotiroidismo en diabéticos, es posible que la susceptibilidad a la autoinmunidad explique la concurrencia de estos trastornos, y por ende, el incremento del riesgo de degeneración tumoral hepática por la insulinoresistencia.

Por este mismo mecanismo, la obesidad y la hiperinsulinemia aumentan el nivel sérico del factor de crecimiento insulino-like – 1 que a su vez reduce la síntesis hepática de la hormona fijadora de globulina, permitiendo un mayor nivel de hormonas tiroideas libres. Estas últimas hormonas promueven la proliferación celular e inhiben la apoptosis, siendo el hígado el principal órgano diana. (Manal M, 2009)

4.2.9 Dislipidemia.

En el año 2001, el panel de expertos del National Cholesterol Educational Program, resumió la evaluación y el tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos (Adult Treatment Panel III o ATP III) y definieron al síndrome metabólico por la presencia de tres parámetros de los siguientes criterios: hiperglicemia, hipertrigliceridemia, HDL bajo, la obesidad abdominal y la hipertensión. (Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults., 2001) Recientemente, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) ha adoptado una definición con énfasis en la obesidad central y la dislipidemia.

Conforme a los informes del Center of Disease Control and Prevention (CDC) para el año 2008, la tasa de obesidad entre los adultos estadounidenses se estimó en un 32,2% para los hombres y 35,5% para las mujeres; estas tasas fueron confirmadas en los años siguientes. Datos recientes indican que el 34% de los adultos en los Estados Unidos reúne los criterios del síndrome metabólico y en más de la mitad de los casos el diagnóstico está dado por la presencia de dislipidemia. (Ervin R, 2009)

La hiperlipidemia es una parte principal del síndrome metabólico, y está estrechamente relacionada con el mecanismo central de la resistencia a la insulina en este síndrome. De forma individual, pocos son los estudios que examinan la relación independiente de la hiperlipidemia y el HCC.

Un metaanálisis que reúne las investigaciones más importantes al respecto, reportó que el OR ajustado de la dislipoproteinemia en el HCC fue de 1,35 (IC del 95 %: 1,26 a 2,45; $p < 0,0001$), siendo claramente un factor de riesgo individual. (Welzel T, 2011)

El metabolismo aberrante de los lípidos en el tejido graso, lleva a la liberación de citoquinas pro –inflamatorias, esto es lo que define a la lipotoxicidad. En el síndrome metabólico se proporciona un entorno tumoral, el mismo que se distingue de la patogénesis del HCC relacionada con el hígado graso no alcohólico de la asociación infecciosa y alcohólica. (Stickel F, 2010)

Además de los efectos de la resistencia a la insulina existente la DM y en la obesidad, existe una activación de los receptores de los peroxisomas (PPAR) que son los encargados de regular la red de genes que codifican las enzimas involucradas en la captación de los ácidos grasos para la β -oxidación y la cetogénesis (Figura 5). En modelos animales, la estimulación anormal de los PPAR de la dislipidemia, se ha demostrado que induce al desarrollo de HCC. (Barkiri L, 2013)

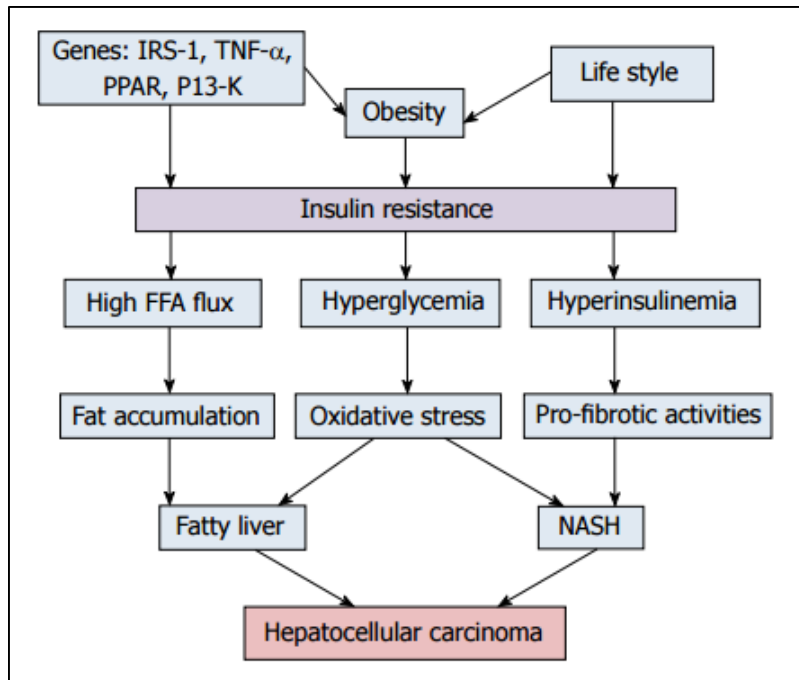


Figura 5. Patogénesis de carcinoma hepatocelular en el fondo del síndrome metabólico. PPAR: receptores activados por proliferadores de peroxisomas; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; FFA: ácidos grasos libres; IRS-1: receptor de insulina sustrato 1; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

4.2.10 Esteatosis hepática no alcohólica.

Varios informes de casos y estudios observacionales han propuesto que la enfermedad de hígado graso no alcohólico (por sus siglas en inglés non alcoholic fatty liver disease NALFD), y más específicamente la esteatohepatitis (non alcoholic steatohepatitis NASH), confiere un elevado riesgo de padecer HCC. La NAFLD tiene un espectro clínico patológico que va desde la esteatosis benigna hasta la esteatohepatitis, que por inflamación crónica lleva a la posterior fibrosis y puede conducir a cirrosis. (S., 2004)

Los datos retrospectivos sugieren que después desarrollar cirrosis, del 4% al 27% de los casos de NAFLD se transforma en HCC. Estas cifras llevan a incidencias de HCC teóricas que van desde 0,6 /100.000 a 210/100.000 casos. (Figura 6) Cabe señalar que, además de los casos de HCC atribuibles a NAFLD, del 5% al 30 % de los pacientes con HCC son de origen criptogénico, es decir, sin un factor identificable y se ha planteado la posibilidad de que estos casos representan la evolución de las formas graves de NAFLD. (Bugianesi E, 2002) Varios estudios de casos y controles han descrito que el HCC en pacientes con cirrosis criptogénica tienen las características clínicas típicas del NASH. (Marrero J, 2002)

La historia natural del hígado graso no alcohólico se observó por 7 años en un grupo de aproximadamente 400 pacientes en Estados Unidos, los mismos que padecían de NAFLD, con el objetivo de determinar la mortalidad general. En esta población, la NAFLD se asoció a una mortalidad de hasta un 34% por HCC en el periodo de seguimiento. (Adams L, 2005)

La mayoría de los casos de HCC relacionados con NAFLD se cree que se han dado en el contexto de una cirrosis de base (Ascha M, 2010), sin embargo la incidencia de HCC en pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada por NASH es inferior y requiere la existencia de cofactores como una larga historia de DM; y por lo general, estos casos se dan en varones de edad avanzada. (Yasui K, 2011)

En un estudio surcoreano con 480 pacientes con diagnóstico de HCC, la cirrosis criptogénica representó el 7 % de los casos y se asoció con mayor edad, síndrome metabólico y características relacionadas directamente con NAFLD. (Lee S, 2013)

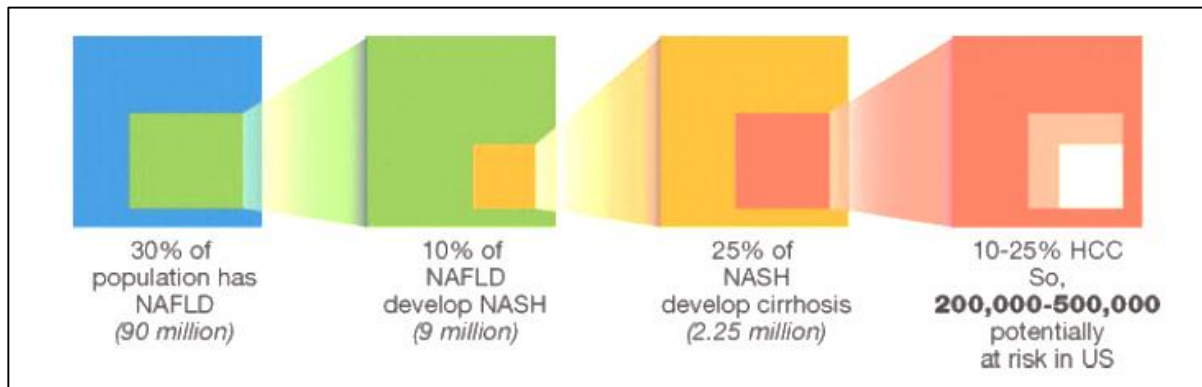


Figura 6. Relación entre el hígado graso no alcohólico y el hepatocarcinoma. Fuente: Link. Abby B. Siegel M, Andrew X, et al. Cancer. 2009. Metabolic Syndrome and Hepatocellular Carcinoma: Two Growing Epidemics with a Potential Link.

Por otro lado, la NASH representa un paso clave en el desarrollo del daño hepático progresivo y el HCC en pacientes con abuso crónico de alcohol. Se está acumulando evidencia de que la esteatosis es un factor de riesgo para el HCC también en los pacientes con infección crónica por el VHC, lo que sugiere la existencia de una vía específica NASH – HCC. (Pekow J, 2007)

Si bien aún hay mecanismos intermediarios aun no claramente entendidos, algunos principios oncogénicos se han relacionado con la NAFLD y el NASH. Partiendo del estado inflamatorio crónico existente en la esteatosis, el aumento de la liberación de TNF alfa y la IL-6 serían el primer desencadenante de la degeneración tumoral posterior; como ya se explicó anteriormente al hablar de la obesidad; estas interleuquinas activan el factor de activación STAT3 (Park E, 2010) y además existe una mayor producción de adipocinas que estimulan viciosamente la insulinoresistencia.

A lo dicho se suma la lipogénesis aumentada y la disponibilidad de los ácidos grasos en el entorno hepático lo que constituye la lipotoxicidad (Yamashita T, 2009), influyendo en las vías de señalización, provocando estrés oxidativo y finalmente el daño del ADN en relación con el

aumento de la peroxidación y el daño mitocondrial. La activación de las vías de señalización, que a su vez son proliferativas en los hepatocitos, estimula finalmente el crecimiento de células con carácter maligno.

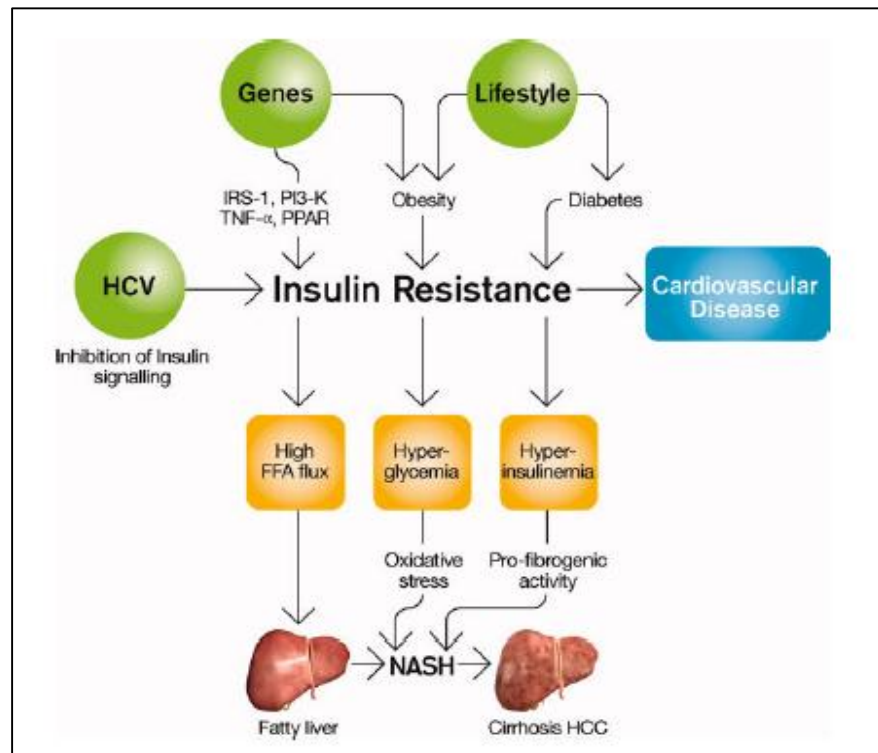


Figura 7. Patogénesis de la esteatosis hepática no alcohólica. Fuente: Abby B, Siegel MD, Andrew X, et al. Cancer. 2009. Metabolic Syndrome and Hepatocellular Carcinoma: Two Growing Epidemics with a Potential Link.

Capítulo 5. Clínica y Diagnóstico

5.1 Cuadro clínico

El carcinoma hepatocelular es un tumor agresivo que puede ocurrir en pacientes con o sin enfermedad hepática crónica de base. El comportamiento clínico del HCC es insidioso, carece de clínica patognomónica identificable, y en ocasiones se trata de un hallazgo incidental por imagen en un paciente previamente asintomático.

Por otro lado están aquellos pacientes que se presentan con leve toma del estado general, pérdida de peso no significativa; o descompensación de una cirrosis previamente controlada, o más tardíamente y como presentaciones clínicas menos comunes están la ictericia obstructiva, dolor óseo por metástasis, sangrado intraperitoneal por ruptura del tumor, síntomas derivados de un síndrome paraneoplásico y el absceso hepático es más raro. (Kew M, 1971)

Los hallazgos al examen físico se hacen más evidentes cuando el tumor alcanza un tamaño considerable o cuando están presentes manifestaciones debidas a la invasión tumoral a distancia existiendo ascitis, esplenomegalia, hepatomegalia dolorosa, entre otros signos en relación a la cirrosis descompensada. (LLovet J, 1999) Por lo que es un tumor reconocido en la mayoría de pacientes en fase sintomática, cuando generalmente ya es intratable.

La exploración de laboratorio suele ser inespecífica, se puede encontrar trombocitopenia, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia entre otras alteraciones presentes también en una cirrosis.

Además puede existir anemia leve de enfermedad crónica, trastornos electrolíticos, y las pruebas hepáticas como las aminotransferasas, fosfatasa alcalina, y gamma- glutamil transpeptidasa son a menudo anormales en un patrón no específico. (Lai C, 1992)

5.2 Diagnóstico

Según la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD 2010) y las sugerencias emitidas por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL 2012), las directrices para el diagnóstico se basan en la evaluación de aquellos pacientes con nódulos de entre 1 y 2 cm de tamaño. Aunque difieren en cuanto al intervalo para la obtención de los ultrasonidos de seguimiento en pacientes con nódulos pequeños y el número de pruebas radiológicas que se necesitan para hacer un diagnóstico en el caso de los nódulos de entre 1 y 2 cm, los principios son los mismos. (Bruix J, 2011)

En general para el diagnóstico del HCC se dispone de técnicas radiológicas, serológicas y de histopatología, además de que se están proponiendo algunas técnicas moleculares. (Gómez S, 2007) Así, tenemos:

1. En el caso de lesiones nodulares mayores a 2 cm de diámetro halladas por ecografía en pacientes con cirrosis y que sus características radiológicas sugieran HCC en una prueba dinámica (tomografía o resonancia con contraste) o con una alfafetoproteína (AFP) superior a 200 ng/ml no requieren biopsia. Si el aspecto es atípico o se trata de un paciente sin cirrosis deben someterse a biopsia
2. Ante nódulos de 1 a 2 cm de diámetro o mayor, es mandatorio el estudio con técnicas dinámicas. Si las características en 2 técnicas son típicas de HCC el tratamiento debe iniciarse; si las pruebas no coinciden, debe realizarse otra prueba diagnóstica.
3. Las lesiones menores de 1 cm se observaran mediante ecografía abdominal trimestralmente, o hasta cada 6 meses, este seguimiento se hará por 2 años y si el tamaño ha incrementado se actuará según lo citado.

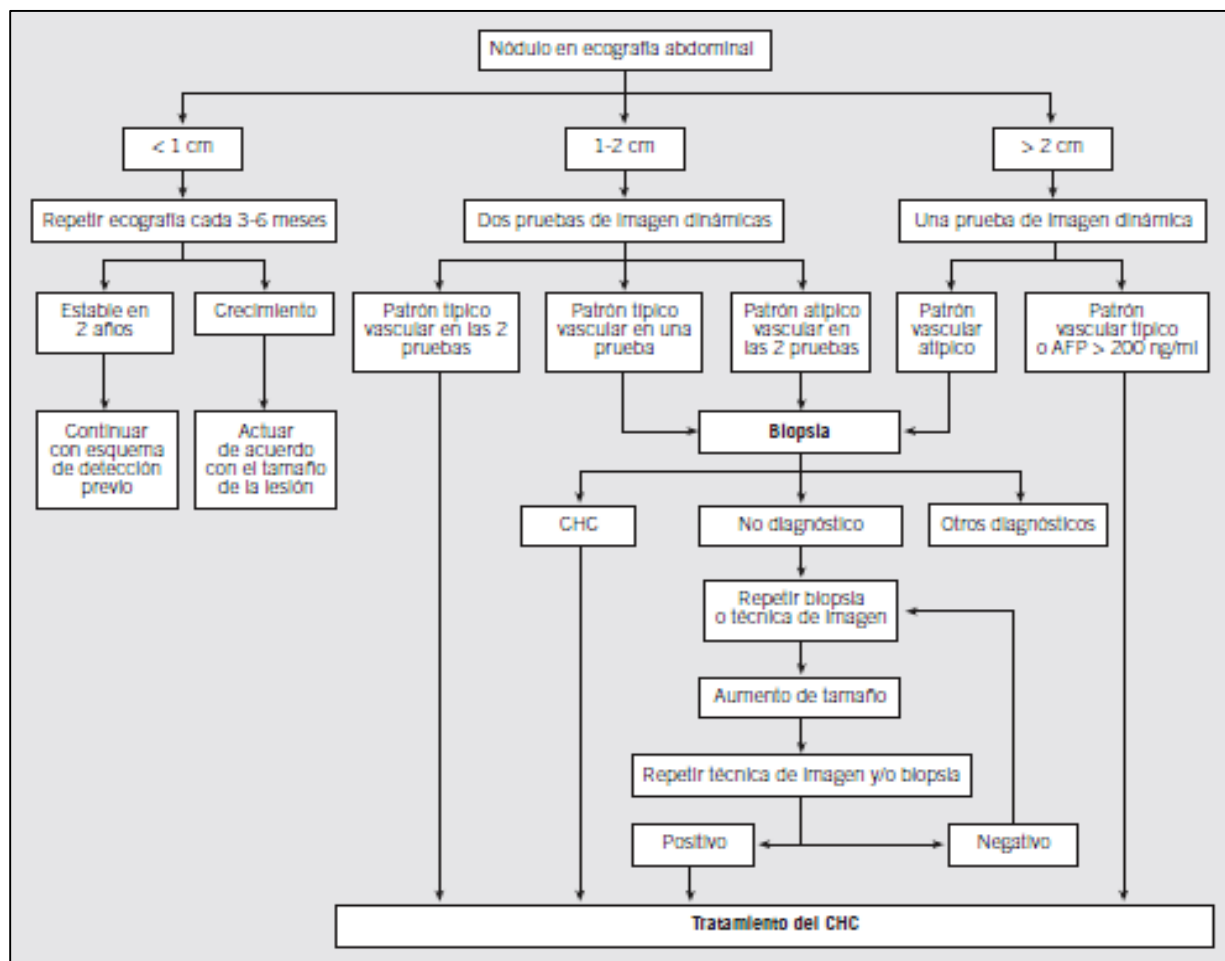


Figura 8. Algoritmo diagnóstico ante un nódulo en la ecografía abdominal en un paciente cirrótico. AFP: alfafetoproteína; CHC: carcinoma hepatocelular. Fuente: Hepatology. 2005. Management of hepatocellular carcinoma.

La imagen del HCC por ecografía se muestra diversa en su ecogenicidad, y este método tiene una sensibilidad del 60% y una especificidad del 97%⁷. En el caso de la tomografía computada (TC) la sensibilidad llega a ser del 68% y la especificidad del 93%; en la fase arterial las lesiones del HCC se muestran hiperintensas y en fase venosa (portal) son hipodensas, y es de utilidad en los tumores mayores a 2 cm.

La resonancia magnética (RM) nuclear revela lesiones con patrón de captación hiperintenso en T2 y de hipointensidad en T1; el contraste usado no es nefrotóxico lo que implica una ventaja. La sensibilidad es de un 81% y la especificidad del 85%. La sensibilidad de las técnicas angiográficas (en TC y en RM) podría llegar a ser mayor al poder detectar lesiones de hasta 10 mm o menores. (Colli A, 2006)

Los marcadores serológicos se usan como ayuda en el diagnóstico dado por imagen. La AFP es una glicoproteína producida durante la vida fetal (saco vitelino), si su nivel aumenta en el suero del adulto sugiere el desarrollo de tumores de origen gonadal y de HCC. El nivel de la AFP sobre los 500 mcg/l es diagnóstico de carcinoma hepatocelular y no tiene relación con la extensión ni la gravedad de la enfermedad. La sensibilidad de este marcador fluctúa entre el 40 al 65%, y la especificidad puede ser de hasta un 95%. (Gupta S, 2003)

Otros marcadores serológicos como la desgamma-carboxiprotrombina, las isoenzimas de la gamma glutamil transpeptidasa, el factor de crecimiento beta-1 en orina, las moléculas-1 de adhesión intercelular circulantes y la alfa-L-fucosidasa sérica, pueden indicar la presencia de HCC, y se utilizan en combinación con la AFP, pero no de forma rutinaria en la práctica clínica y aún son un tema de investigación. (Nakamura S, 2006)

5.3 Cribado

Sin tomar en cuenta la etiología de una hepatopatía crónica, la incidencia anual de la aparición del tumor es del 3-4% para los pacientes con cirrosis y del 1% para aquéllos con hepatitis crónica (Gómez S, 2007), es por esto que la vigilancia del HCC está direccionada hacia todos los pacientes con infección por VHB, VHC y que padecen cirrosis.

Sin embargo existe evidencia que soporta que la vigilancia tiene un beneficio sobre la supervivencia en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas distintas a las virales. Un metaanálisis de 47 estudios con 15 158 pacientes con cirrosis encontró que, en comparación con ninguna vigilancia, el seguimiento se asoció con una mejor detección de las primeras etapas de la enfermedad (OR 2,1), de las tasas de curación de tratamiento (OR 2,2), y de la supervivencia (OR 1.9). (Singal A, 2014)

El riesgo de HCC en un paciente individual puede ser mayor con el avance de la enfermedad del hígado, pero resulta práctico controlar a los pacientes en fases iniciales para un cambio en el riesgo inherente a la enfermedad. Por lo tanto, las recomendaciones de vigilancia se basan principalmente en una evaluación global de la incidencia esperada de HCC en poblaciones específicas de pacientes.

La detección temprana y oportuna del HCC permite ofrecer a los pacientes un tratamiento eficaz y algunas veces curativo; por lo que se ha establecido cuales son las poblaciones con riesgo elevado de HCC. Según las recomendaciones de la AASLD (Bruix J, 2011), se aconseja el screening en los siguientes casos:

1. Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática: en estos pacientes la incidencia anual del HCC va desde al 2 al 8%. Se toman en cuenta aquellos individuos con infección por VHB, VHC y al consumo de alcohol.
2. Hepatitis B: tomando en cuenta que riesgo de HCC es de hasta 100 veces mayor, y este riesgo aumenta si se trata de un paciente con cirrosis derivado de esta infección. La incidencia anual es de hasta 6% en países con prevalencias bajas de la infección; sin

embargo en áreas endémicas (Asia y África) por la coexistencia de otros factores como la contaminación por aflatoxinas, el diagnóstico de HCC se da en edades más tempranas.

3. Hepatitis C: en Asia, especialmente en el Japón, la infección por el VHC es la etiología fundamental del HCC. Se desarrolla en hasta un 20% de los pacientes con cirrosis de esta etiología.
4. Hemocromatosis: la incidencia del tumor en estos pacientes puede superar al 5% inclusive en casos que no se encuentran en fase de cirrosis.
5. Otras causas: todos los pacientes con déficit de alfa 1 antitripsina, enfermedades autoinmunes hepáticas (cirrosis biliar primaria), enfermedad de Wilson y esteatosis hepática no alcohólica. Aún no se ha establecido la actitud en los pacientes que consumen anticonceptivos orales y tabaco debido a que los estudios son limitados, por lo que no son sujetos de screening
6. Pacientes en lista de espera de trasplante hepático.

Surveillance recommended		
Population group	Threshold incidence for efficacy of surveillance (> .25 LYG)(%/year)	Incidence of HCC
Asian male hepatitis B carriers over age 40	0.2	0.4-0.6%/year
Asian female hepatitis B carriers over age 50	0.2	0.3-0.6%/year
Hepatitis B carrier with family history of HCC	0.2	Incidence higher than without family history
African/North American Blacks with hepatitis B	0.2	HCC occurs at a younger age
Cirrhotic hepatitis B carriers	0.2-1.5	3-8%/yr
Hepatitis C cirrhosis	1.5	3-5%/yr
Stage 4 primary biliary cirrhosis	1.5	3-5%/yr
Genetic hemochromatosis and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably > 1.5%/year
Alpha 1-antitrypsin deficiency and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably > 1.5%/year
Other cirrhosis	1.5	Unknown
Surveillance benefit uncertain		
Hepatitis B carriers younger than 40 (males) or 50 (females)	0.2	< 0.2%/yr
Hepatitis C and stage 3 fibrosis	1.5	< 1.5%/yr
Non-cirrhotic NAFLD	1.5	< 1.5%/yr

Figura 9. Grupos de pacientes en los cuales la vigilancia del HCC está recomendada y aquellos en los que el riesgo de HCC está aumentado, pero en los que la eficacia de la vigilancia no ha sido demostrada. Tomado de: Bruix J, Morris S, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. 2010.

La concentración plasmática de AFP tiene un valor predictivo del 9 al 32%, esto debido a que no todos los HCC segregan la misma (subtipo fibromamelar) y hasta un 40% de los tumores pueden presentar cifras cerca de la normalidad. Su utilidad es mayor en pacientes con cirrosis y una masa hepática de reserva significativa y un valor de AFP mayor a 200 ng/ml, donde el valor predictivo aumenta. Los valores persistentemente altos indican un riesgo elevado de HCC. Por lo dicho, la AFP tiene una utilidad limitada utilizada aisladamente como prueba de cribado. (Oka H, 1994)

La ecografía hepática tiene una sensibilidad cerca del 80% y su especificidad aumenta al 90% cuando se la utiliza como screening (Bolondi L, 2001). Por su ventaja en conjunto con la AFP es la técnica de cribado en la detección de lesiones nodulares en pacientes con cirrosis. Sin embargo la sensibilidad disminuye considerablemente en los pacientes con cirrosis avanzada, por lo que se ha propuesto en algunas investigaciones el uso de la TC en el screening.

El periodo establecido para la realización de los estudios de seguimiento en los pacientes de riesgo no debe ser menor a los 6 meses, ya que no se ha demostrado beneficio alguno en acortar el tiempo entre los controles, esto en relación al rango de crecimiento tumoral del HCC.

(Santagostino E, 2003) En cuanto a la eficacia de las técnicas dinámicas para el screening del HCC, se ha comprobado que la angioresonancia magnética es superior a la TC en tumores de pequeño tamaño (desde los 10 mm); cuando el diámetro es mayor, los estudios se igualan.

La estimación del riesgo individual en los pacientes tiene gran importancia, debido a que permite establecer el pronóstico y guiar el tratamiento de elección según el caso. Varios estudios se han realizado con esta finalidad y no existe aún un consenso universal, ya que todos incluyen múltiples variables y los resultados han sido heterogéneos. (Pons F, 2005)

Sin embargo, en las guías para el manejo del HCC de la AASLD, se recomienda utilizar el sistema de pronóstico del Hospital Clínic de Barcelona, este relaciona el estadio de la enfermedad con el tratamiento y la supervivencia, siendo de gran utilidad. (Llovet J, 1999)

Mediante este sistema de estratificación, el pronóstico de los pacientes se estima principalmente en base a 3 factores: la extensión o estadio del cáncer, la reserva hepática (estadio Child Pugh) y el estado funcional del paciente mediante el performance status del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

En los estadios iniciales, es decir, en el carcinoma in situ, los pacientes tras la resección quirúrgica presentan una mayor supervivencia, con tasas de hasta el 95% a los 5 años, y con una probabilidad de recidiva a los 3 años más baja si el tamaño del tumor es menor a 2 cm.

El estadio temprano, con un tumor único o 3 menores de 3 centímetros, y si el estado clínico es bueno, el tratamiento quirúrgico permite tasas de supervivencia de hasta el 70% a 5 años. Si la cirugía está contraindicada la supervivencia mediante técnicas percutáneas llega al 50% a los 5

años. En los casos de pacientes con un estadio intermedio de la enfermedad, es decir, tumores multifocales, la terapia de elección es la quimioembolización intraarterial, con una supervivencia del 50% a los 3 años.

Finalmente, en los estadios avanzados, ninguno de los distintos tratamientos mejora la supervivencia a largo plazo. El estadio se considera terminal cuando el paciente está francamente deteriorado y no hay una reserva funcional hepática suficiente. En este escenario el único tratamiento recomendado es el paliativo. (Bruix J, 2011)

Capítulo 6. Materiales y Métodos

6.1 Muestra

Se tomó el universo de pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular pertenecientes a al Hospital Carlos Andrade Marín y al Hospital de Solca Núcleo de Quito, tomando en cuenta que son centros de referencia nacional de dicha patología.

6.2 Unidad de estudio

La unidad de estudio de la presente investigación corresponde a cada paciente con diagnóstico confirmado de carcinoma hepatocelular de acuerdo a lo señalado en los criterios de inclusión y exclusión.

6.3 Método de muestreo

Los datos provienen de las historias clínicas registradas en los sistemas AS400 y Softcase del Hospital Carlos Andrade Marín y del Hospital de SOLCA, respectivamente. El estudio toma en cuenta a los pacientes diagnosticados entre los años 2003 y el 2014, periodo en el cual los hospitales cuentan con el sistema computarizado de registros médicos.

6.4 Justificación de su representatividad

El universo tomado como muestra contó con 237 pacientes, de los cuales hubo 43 pérdidas por inconsistencias en las historias clínicas. Tomando en cuenta que el hepatocarcinoma tiene una prevalencia del 3% de todas las neoplasias hepáticas, el nivel de confianza a utilizarse será del 95% con una precisión máxima (0,05).

6.4.1 Criterios de inclusión.

Todo paciente con diagnóstico de hepatocarcinoma confirmado por histopatología y/o por imagen.

6.4.2 Criterios de exclusión.

Todo paciente con diagnóstico de otro tumor hepático primario o metastásico distinto al hepatocarcinoma.

6.5 Tipo de Estudio

Estudio descriptivo transversal.

6.6 Procedimientos de recolección de información

Mediante un modelo de base de datos creado a partir de las variables a ser medidas (anexo 1 y 2), se obtuvo la información basada en los archivos registrados en el sistema AS400 del Hospital Carlos Andrade Marín y el sistema SOFTCASE del Hospital SOLCA Núcleo de Quito.

6.7 Plan de análisis de datos

Los datos se tabulan en una hoja de cálculo de MS Excel versión 2013 y posteriormente son exportados al programa SPSS ver17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago – IL). El análisis inicial descriptivo se basa en tablas de frecuencias para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se utiliza medidas de tendencia central (Media, Mediana, Moda) y de desviación (desviación estándar, Cuartiles).

6.8 Limitaciones del estudio

El estudio presentado tiene un diseño descriptivo transversal, que detalla los factores de riesgo para el desarrollo de HCC en pacientes con dicho diagnóstico. Este tipo de análisis ofrece una visión global del grupo poblacional, al mismo tiempo que permite ver la proximidad entre la relación de un factor determinado y la patología estudiada. Sin embargo, es importante recalcar, que la limitación principal de este tipo de investigación está en no poder establecer una asociación estadística precisa entre los factores de riesgo y la patología, ya que no se posee un grupo control y además pueden existir sesgos en cuanto al tiempo de exposición.

La importancia de realizar un estudio descriptivo sobre el carcinoma hepatocelular radica en la posibilidad de establecer una relación entre la experiencia clínica y la epidemiología; permite describir las variables y el patrón de las mismas, además de que se puede examinar las asociaciones entre los factores de riesgo dando paso al planteamiento de probables hipótesis etiológicas de una entidad poco frecuente como lo es el HCC. La investigación aquí presentada permitirá tener una corte basal para estudios de cohortes en un futuro.

Capítulo 7. Aspectos Bioéticos

El presente estudio cuenta con la aprobación de la Coordinación General de Investigación del Hospital Carlos Andrade Marín y el Departamento de Docencia del Hospital de Solca Núcleo de Quito; y cumple con los lineamientos bioéticos para la realización del mismo.

La investigación no implica ningún riesgo para la salud ni la vida de los pacientes, debido al tipo de estudio (descriptivo transversal retrospectivo) no requiere la toma de muestras biológicas ni la manipulación experimental de los involucrados, por lo que no demanda la firma de un consentimiento informado.

Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos, los cuales son usados con fines académicos exclusivamente.

Capítulo 8. Resultados

8.1 Análisis univariar

8.1.2 Variables descriptoras de la población.

La población estudiada es diversa con un predominio en el género masculino con 102 hombres (52,6%) y 92 mujeres (47,4%). El promedio de edad fue de 63,47 años.

Tabla 1.

Medida descriptiva del género de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Femenino	92	47,4	47,4	47,4
	Masculino	102	52,6	52,6	100,0
	Total	194	100,0	100,0	

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 2.

Medida descriptiva de la edad de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

N	Válidos	194
	Perdidos	0
<hr/>		
Media		63,47
Mediana		66,50
Moda		71
Desv. típ.		14,064
Rango		74
Mínimo		18
Máximo		92
<hr/>		

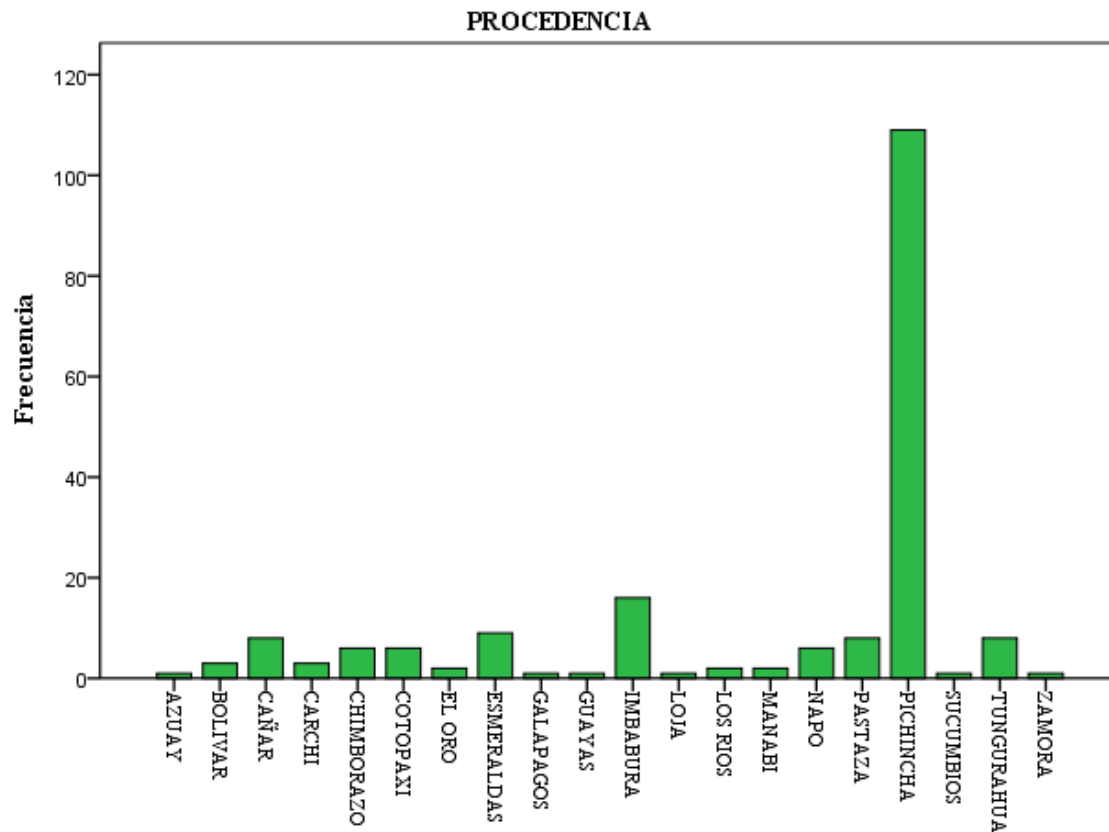
Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Los hospitales involucrados en el estudio reciben pacientes de todo el país, por lo que se toma como referencia el lugar de residencia permanente. Las provincias con mayor número de casos de carcinoma hepatocelular fueron Pichincha (56,2%), Imbabura (8,2%) y Esmeraldas (4,6%).

Figura 10.

Medida descriptiva del lugar de procedencia de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.



Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

La mayoría de los pacientes no tienen una ocupación específica, y están seguidos por los agricultores y los comerciantes.

Tabla 3.

Medida descriptiva de la ocupación de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

OCUPACION					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Abogado	3	1,5	1,5	1,5
	Agricultor	44	22,7	22,7	24,2
	Chofer	10	5,2	5,2	29,4
	Comerciante	20	10,3	10,3	39,7
	Ingeniero	5	2,6	2,6	42,3
	Jornalero	14	7,2	7,2	49,5
	Obrero de la construcción	8	4,1	4,1	53,6
	Oficinista	12	6,2	6,2	59,8
	Personal de salud	3	1,5	1,5	61,3
	Profesor	9	4,6	4,6	66,0
	Ninguna	66	34,0	34,0	100,0
	Total	194	100,0	100,0	

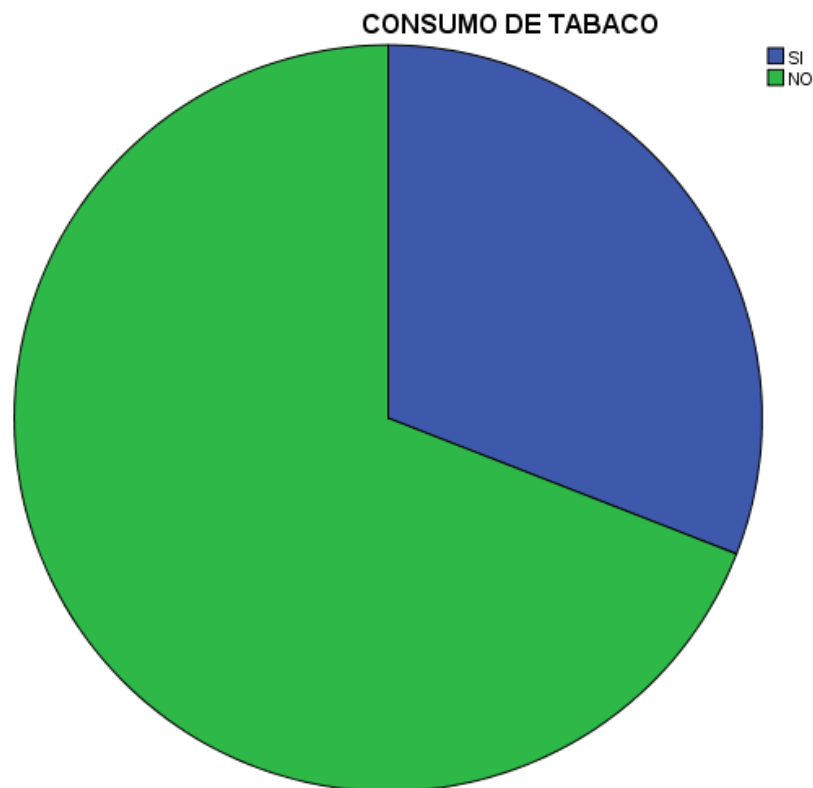
Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

El consumo de tabaco como hábito pesado crónico a pesado para ser considerado un factor de riesgo se presenta en el 30,9 % de los pacientes analizados. En cuanto al alcohol, un 37,1% de la población lo consume. A continuación una descripción visual porcentual.

Figura 11.

Medida descriptiva del consumo de tabaco en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.



Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Figura 12.

Medida descriptiva del consumo de alcohol en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.



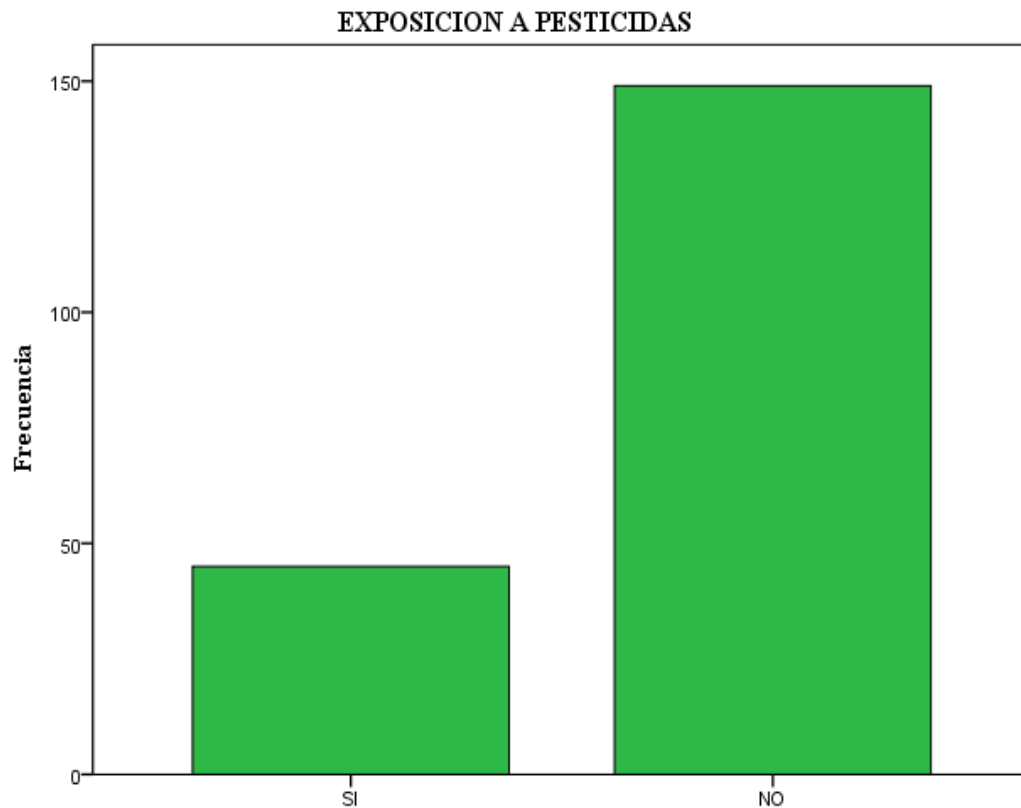
Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Continuando con los factores de riesgo ambientales, un 23,2% de la población ha estado expuesto a pesticidas, ya sea por exposición laboral o ambiental de distinta índole. Se presenta un gráfico explicativo:

Figura 13.

Descripción gráfica porcentual de la exposición pesticidas de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.



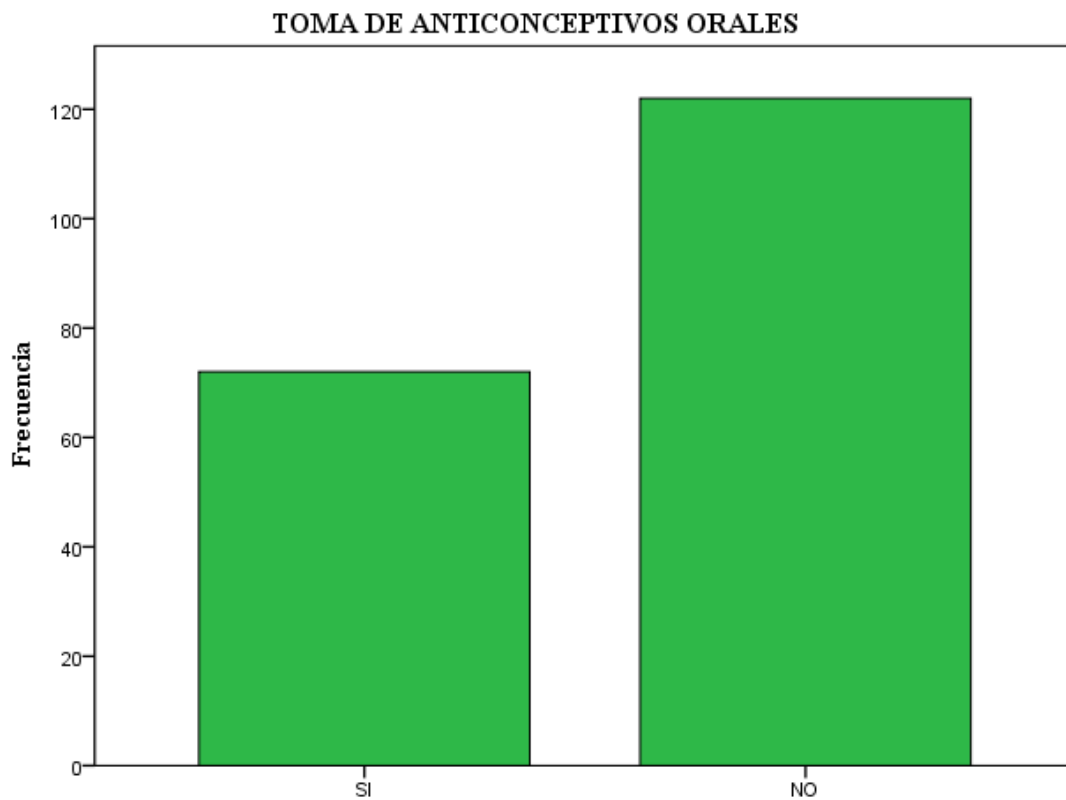
Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

El uso de anticonceptivos orales en la muestra estudiada llega a ser del 37,1%. Se toma en cuenta el consumo crónico continuo de este fármaco.

Figura 14.

Descripción gráfica porcentual del consumo de anticonceptivos orales de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.



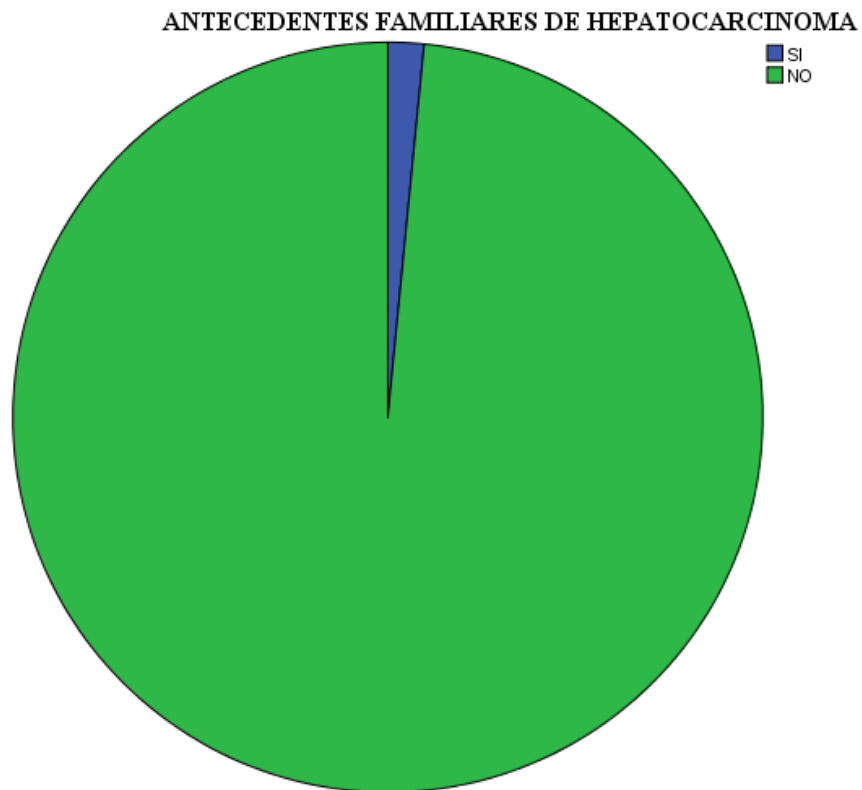
Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

El 1,5% de pacientes tiene un familiar en primer grado de consanguinidad con diagnóstico de hepatocarcinoma.

Figura 15.

Descripción gráfica porcentual de los antecedentes familiares de hepatocarcinoma en los pacientes con dicho diagnóstico en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.



Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Se analiza las principales comorbilidades que implican un riesgo metabólico para el desarrollo de hepatocarcinoma. Existe un 29,9% de pacientes con Diabetes Mellitus, un 10,3% con hipotiroidismo y un 35,1% de pacientes con dislipidemia. Se presenta una representación porcentual de estos hallazgos.

Tabla 4.

Medida descriptiva de la presencia de Diabetes Mellitus en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

DIABETES MELLITUS					
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
SI	58	29,9	29,9	29,9	
NO	136	70,1	70,1	100,0	
Válidos					
Total	194	100,0	100,0		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 5.

Medida descriptiva de la presencia de hipotiroidismo en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

HIPOTIROIDISMO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	20	10,3	10,3	10,3
	NO	174	89,7	89,7	100,0
	Total	194	100,0	100,0	

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 6.

Medida descriptiva de la presencia de dislipidemia en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

DISLIPIDEMIA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	68	35,1	35,1	35,1
	NO	126	64,9	64,9	100,0
	Total	194	100,0	100,0	

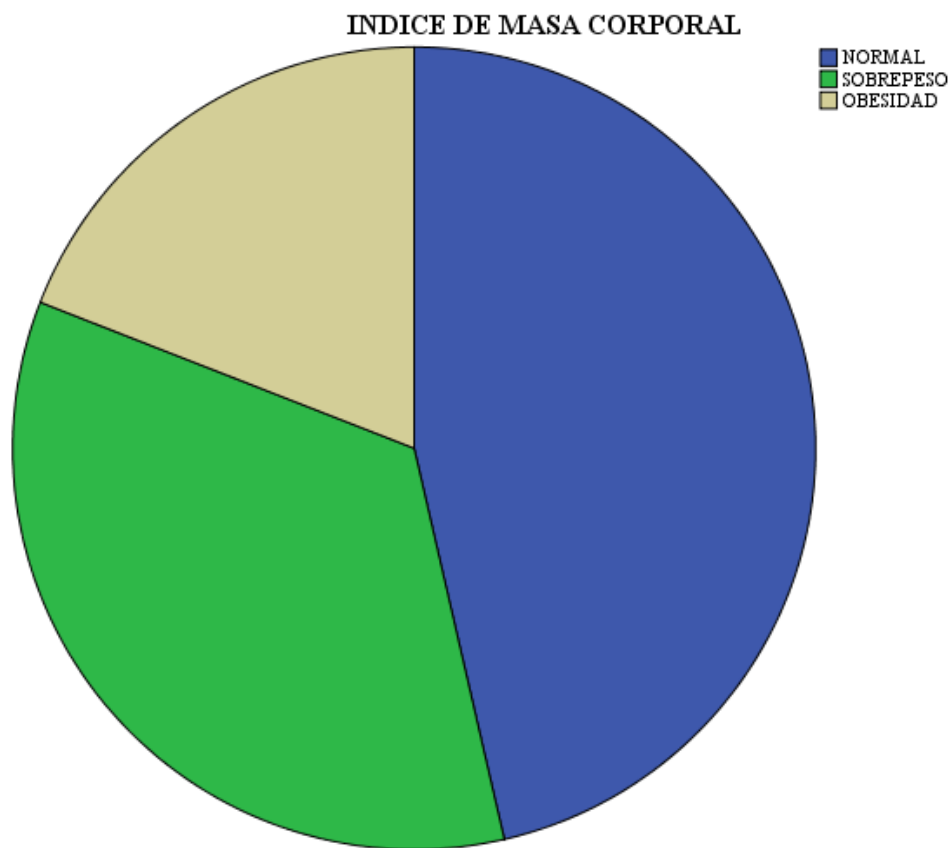
Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Otro factor de riesgo de índole metabólico relacionado con el desarrollo de hepatocarcinoma es la obesidad. La muestra estudiada demuestra que la mayoría de los pacientes tienen un IMC alterado, así un 19,1% y un 34,5% están en los rangos de obesidad y sobrepeso respectivamente, ambos constituyen el 53,6% de la población de estudio.

Figura 16.

Descripción gráfica porcentual del índice de masa corporal en los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.



Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

En la siguiente tabla se puede observar que el 26,8% de los pacientes tenían como antecedente el haber padecido de esteatosis hepática.

Tabla 7.

Medida descriptiva de la presencia de esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

ESTEATOSIS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	52	26,8	26,8	26,8
	NO	142	73,2	73,2	100,0
	Total	194	100,0	100,0	

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

En los pacientes analizados existe un porcentaje bajo de infección por virus hepatotropos, con un 4,1% para la infección por VHB y un 0.5% por VHC.

Tabla 8.

Medida descriptiva de la presencia de la infección por el virus de la Hepatitis B en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	Positivo	8	4,1	4,1	4,1
Válidos	Negativo	186	95,9	95,9	100,0
	Total	194	100,0	100,0	

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 9.

Medida descriptiva de la presencia de la infección por el virus de la Hepatitis C en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Positivo	1	0,5	0,5	0,5
Válidos Negativo	193	99,5	99,5	100,0
Total	194	100,0	100,0	

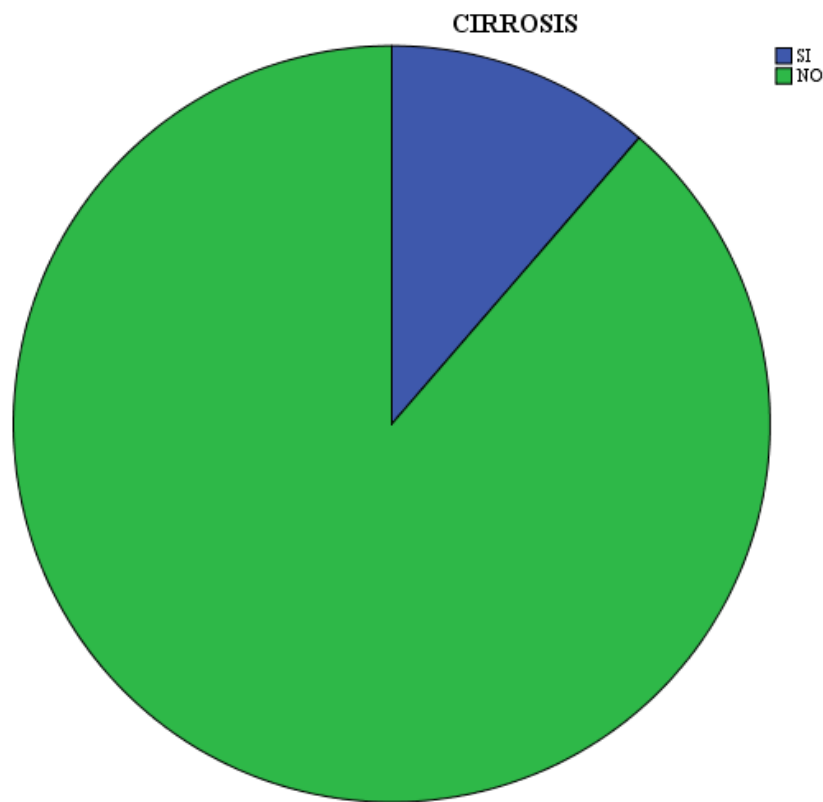
Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

La hepatopatía crónica definida como cirrosis está presente en el 11,3% de los pacientes analizados. Se presenta un gráfico descriptivo.

Figura 17.

Descripción gráfica porcentual de la presencia de cirrosis en los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.



Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

8.2 Análisis multivariado

8.2.1 Variables relacionadas para el desarrollo de hepatocarcinoma.

Se analiza la relación de los factores de riesgo de exposición ambiental y/o laboral, el tabaco, el alcohol, los pesticidas, y el consumo de anticonceptivos orales, con el desarrollo de hepatopatía crónica y su consiguiente riesgo de degeneración tumoral hacia hepatocarcinoma. La relación encontrada se expresa en las siguientes tablas de contingencia:

Tabla 10.

Tabla de contingencia. Relación del consumo de tabaco y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			CIRROSIS		Total
			SI	NO	
CONSUMO DE TABACO	SI	Recuento	5	55	60
		% dentro de CONSUMO DE TABACO	8,3%	91,7%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	22,7%	32,0%	30,9%
	NO	Recuento	17	117	134
		% dentro de CONSUMO DE TABACO	12,7%	87,3%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	77,3%	68,0%	69,1%
	Total	Recuento	22	172	194
		% dentro de CONSUMO DE TABACO	11,3%	88,7%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 11.

Estimación de riesgo del consumo de tabaco y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para CONSUMO DE TABACO (SI / NO)	0,626	0,220	1,783
Para la cohorte CIRROSIS = SI	0,657	0,254	1,698
Para la cohorte CIRROSIS = NO	1,050	0,950	1,160
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 12.

Tabla de contingencia. Relación del consumo de alcohol y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			CIRROSIS		Total
			SI	NO	
CONSUMO DE ALCOHOL	SI	Recuento	8	64	72
		% dentro de CONSUMO DE ALCOHOL	11,1%	88,9%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	36,4%	37,2%	37,1%
	NO	Recuento	14	108	122
		% dentro de CONSUMO DE ALCOHOL	11,5%	88,5%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	63,6%	62,8%	62,9%
Total			Recuento	172	194
			% dentro de CONSUMO DE ALCOHOL	11,3%	88,7%
			% dentro de CIRROSIS	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 13.

Estimación de riesgo del consumo de alcohol y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para CONSUMO DE ALCOHOL (SI / NO)	0,964	0,384	2,425
Para la cohorte CIRROSIS = SI	0,968	0,427	2,195
Para la cohorte CIRROSIS = NO	1,004	0,905	1,114
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 14.

Tabla de contingencia. Relación de la exposición a pesticidas y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			CIRROSIS		Total
			SI	NO	
EXPOSICION A PESTICIDAS	SI	Recuento	3	42	45
		% dentro de EXPOSICION A PESTICIDAS	6,7%	93,3%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	13,6%	24,4%	23,2%
		Recuento	19	130	149
	NO	% dentro de EXPOSICION A PESTICIDAS	12,8%	87,2%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	86,4%	75,6%	76,8%
		Recuento	22	172	194
		% dentro de EXPOSICION A PESTICIDAS	11,3%	88,7%	100,0%
	Total				
	% dentro de CIRROSIS		100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Registros Hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 15.

Estimación del riesgo de exposición a los pesticidas y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para EXPOSICION A PESTICIDAS (SI / NO)	0,489	0,138	1,734
Para la cohorte CIRROSIS = SI	0,523	0,162	1,686
Para la cohorte CIRROSIS = NO	1,070	0,969	1,181
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 16.

Tabla de contingencia. Relación del consumo de anticonceptivos orales y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			CIRROSIS		Total
			SI	NO	
TOMA DE ANTICONCEPTIVOS ORALES	SI	Recuento	9	63	72
		% dentro de TOMA DE ANTICONCEPTIVOS ORALES	12,5%	87,5%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	40,9%	36,6%	37,1%
		Recuento	13	109	122
	NO	% dentro de TOMA DE ANTICONCEPTIVOS ORALES	10,7%	89,3%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	59,1%	63,4%	62,9%
		Recuento	22	172	194
		% dentro de TOMA DE ANTICONCEPTIVOS ORALES	11,3%	88,7%	100,0%
Total		% dentro de CIRROSIS	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 17.

Estimación del riesgo de consumo de anticonceptivos orales y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para TOMA DE ANTICONCEPTIVOS ORALES (SI / NO)	1,198	0,485	2,960
Para la cohorte CIRROSIS = SI	1,173	0,528	2,607
Para la cohorte CIRROSIS = NO	0,979	0,880	1,090
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Siendo la esteatosis hepática el resultado final de la influencia de las distintas comorbilidades metabólicas consideradas como factores de riesgo para el desarrollo de HCC, se relaciona cada una de las enfermedades con la presencia de esteatosis.

Tabla 18.

Tabla de contingencia. Relación de la Diabetes Mellitus y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			ESTEATOSIS		Total
			SI	NO	
DIABETES MELLITUS	SI	Recuento	18	40	58
		% dentro de DIABETES MELLITUS	31,0%	69,0%	100,0%
		% dentro de ESTEATOSIS	34,6%	28,2%	29,9%
		Recuento	34	102	136
	NO	% dentro de DIABETES MELLITUS	25,0%	75,0%	100,0%
		% dentro de ESTEATOSIS	65,4%	71,8%	70,1%
		Recuento	52	142	194
		% dentro de DIABETES MELLITUS	26,8%	73,2%	100,0%
Total		% dentro de ESTEATOSIS	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 19.

Estimación de riesgo de la Diabetes Mellitus y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para DIABETES MELLITUS (SI / NO)	1,350	0,685	2,660
Para la cohorte ESTEATOSIS = SI	1,241	0,767	2,009
Para la cohorte ESTEATOSIS = NO	0,920	0,754	1,121
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 20.

Tabla de contingencia. Relación del hipotiroidismo y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			ESTEATOSIS		Total
			SI	NO	
HIPOTIROIDISMO	SI	Recuento	6	14	20
		% dentro de HIPOTIROIDISMO	30,0%	70,0%	100,0%
		% dentro de ESTEATOSIS	11,5%	9,9%	10,3%
	NO	Recuento	46	128	174
		% dentro de HIPOTIROIDISMO	26,4%	73,6%	100,0%
		% dentro de ESTEATOSIS	88,5%	90,1%	89,7%
Total			Recuento	52	142
			% dentro de HIPOTIROIDISMO	26,8%	73,2%
			% dentro de ESTEATOSIS	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 21.

Estimación del riesgo entre el hipotiroidismo y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para HIPOTIROIDISMO (SI / NO)	1,193	0,433	3,287
Para la cohorte ESTEATOSIS = SI	1,135	0,556	2,317
Para la cohorte ESTEATOSIS = NO	0,952	0,705	1,285
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 22.

Tabla de contingencia. Relación de la dislipidemia y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			ESTEATOSIS		Total
			SI	NO	
DISLIPIDEMIA	SI	Recuento	13	55	68
		% dentro de DISLIPIDEMIA	19,1%	80,9%	100,0%
		% dentro de ESTEATOSIS	25,0%	38,7%	35,1%
	NO	Recuento	39	87	126
		% dentro de DISLIPIDEMIA	31,0%	69,0%	100,0%
		% dentro de ESTEATOSIS	75,0%	61,3%	64,9%
Total		Recuento	52	142	194
		% dentro de DISLIPIDEMIA	26,8%	73,2%	100,0%
		% dentro de ESTEATOSIS	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 23.

Estimación del riesgo entre la dislipidemia y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para DISLIPIDEMIA (SI / NO)	0,527	0,259	1,075
Para la cohorte ESTEATOSIS = SI	0,618	0,355	1,075
Para la cohorte ESTEATOSIS = NO	1,171	0,994	1,381
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 24.

Tabla de contingencia. Relación entre el índice de masa corporal y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			ESTEATOSIS		Total
			SI	NO	
INDICE DE MASA CORPORAL	NORMAL	Recuento	29	61	90
		% dentro de INDICE DE MASA CORPORAL	32,2%	67,8%	100,0%
		% dentro de ESTEATOSIS	55,8%	43,0%	46,4%
	SOBREPESO	Recuento	12	55	67
		% dentro de INDICE DE MASA CORPORAL	17,9%	82,1%	100,0%
		% dentro de ESTEATOSIS	23,1%	38,7%	34,5%
	OBESIDAD	Recuento	11	26	37
		% dentro de INDICE DE MASA CORPORAL	29,7%	70,3%	100,0%
		% dentro de ESTEATOSIS	21,2%	18,3%	19,1%
	Total	Recuento	52	142	194
		% dentro de INDICE DE MASA CORPORAL	26,8%	73,2%	100,0%
		% dentro de ESTEATOSIS	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

La cirrosis, estadio final de la enfermedad hepática crónica, tiene una relación directa con el desarrollo de HCC. Así se hace una asociación de la cirrosis con cada factor de riesgo.

Tabla 25.

Tabla de contingencia. Relación entre la esteatosis y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			CIRROSIS		Total
			SI	NO	
ESTEATOSIS	SI	Recuento	5	47	52
		% dentro de ESTEATOSIS	9,6%	90,4%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	22,7%	27,3%	26,8%
	NO	Recuento	17	125	142
		% dentro de ESTEATOSIS	12,0%	88,0%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	77,3%	72,7%	73,2%
Total			Recuento	22	172
			% dentro de ESTEATOSIS	11,3%	88,7%
			% dentro de CIRROSIS	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 26.

Estimación del riesgo entre la esteatosis hepática y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para ESTEATOSIS (SI / NO)	0,782	0,273	2,240
Para la cohorte CIRROSIS = SI	0,803	0,312	2,067
Para la cohorte CIRROSIS = NO	1,027	0,922	1,143
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 27.

Tabla de contingencia. Relación entre la Diabetes Mellitus y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			CIRROSIS		Total
			SI	NO	
DIABETES MELLITUS	SI	Recuento	9	49	58
		% dentro de			
		DIABETES	15,5%	84,5%	100,0%
		MELLITUS			
	NO	% dentro de CIRROSIS	40,9%	28,5%	29,9%
		Recuento	13	123	136
		% dentro de			
		DIABETES	9,6%	90,4%	100,0%
Total		MELLITUS			
		% dentro de CIRROSIS	59,1%	71,5%	70,1%
		Recuento	22	172	194
		% dentro de			
		DIABETES	11,3%	88,7%	100,0%
			MELLITUS		
			% dentro de CIRROSIS		
			100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 28.

Estimación del riesgo entre la Diabetes Mellitus y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para DIABETES MELLITUS (SI / NO)	1,738	0,698	4,326
Para la cohorte CIRROSIS = SI	1,623	0,735	3,585
Para la cohorte CIRROSIS = NO	0,934	0,826	1,056
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 29.

Tabla de contingencia. Relación entre el hipotiroidismo y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			CIRROSIS		Total
			SI	NO	
HIPOTIROIDISMO	SI	Recuento	3	17	20
		% dentro de HIPOTIROIDISMO	15,0%	85,0%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	13,6%	9,9%	10,3%
	NO	Recuento	19	155	174
		% dentro de HIPOTIROIDISMO	10,9%	89,1%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	86,4%	90,1%	89,7%
Total			Recuento	22	172
			% dentro de HIPOTIROIDISMO	11,3%	88,7%
			% dentro de CIRROSIS	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 30.

Estimación del riesgo entre el hipotiroidismo y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para HIPOTIROIDISMO (SI / NO)	1,440	0,386	5,371
Para la cohorte CIRROSIS = SI	1,374	0,445	4,237
Para la cohorte CIRROSIS = NO	0,954	0,788	1,155
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 31.

Tabla de contingencia. Relación entre la dislipidemia y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			CIRROSIS		Total
			SI	NO	
DISLIPIDEMIA	SI	Recuento	7	61	68
		% dentro de DISLIPIDEMIA	10,3%	89,7%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	31,8%	35,5%	35,1%
	NO	Recuento	15	111	126
		% dentro de DISLIPIDEMIA	11,9%	88,1%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	68,2%	64,5%	64,9%
Total			Recuento	22	194
			% dentro de DISLIPIDEMIA	11,3%	88,7%
			% dentro de CIRROSIS	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 32.

Estimación del riesgo entre la dislipidemia y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para DISLIPIDEMIA (SI / NO)	0,849	0,328	2,196
Para la cohorte CIRROSIS = SI	0,865	0,371	2,018
Para la cohorte CIRROSIS = NO	1,018	0,919	1,129
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 33.

Tabla de contingencia. Relación entre el índice de masa Corporal y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			CIRROSIS		Total
			SI	NO	
INDICE DE MASA CORPORAL	NORMAL	Recuento	9	81	90
		% dentro de INDICE DE MASA CORPORAL	10,0%	90,0%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	40,9%	47,1%	46,4%
	SOBREPESO	Recuento	8	59	67
		% dentro de INDICE DE MASA CORPORAL	11,9%	88,1%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	36,4%	34,3%	34,5%
	OBESIDAD	Recuento	5	32	37
		% dentro de INDICE DE MASA CORPORAL	13,5%	86,5%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	22,7%	18,6%	19,1%
	Total	Recuento	22	172	194
		% dentro de INDICE DE MASA CORPORAL	11,3%	88,7%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 34.

Tabla de contingencia. Relación entre la Hepatitis B y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

			CIRROSIS		Total
			SI	NO	
VIRUS DE LA HEPATITIS B	POSITIVO	Recuento	1	7	8
		% dentro de VIRUS DE LA HEPATITIS B	12,5%	87,5%	100,0%
	NEGATIVO	% dentro de CIRROSIS	4,5%	4,1%	4,1%
		Recuento	21	165	186
		% dentro de VIRUS DE LA HEPATITIS B	11,3%	88,7%	100,0%
		% dentro de CIRROSIS	95,5%	95,9%	95,9%
		Recuento	22	172	194
		% dentro de VIRUS DE LA HEPATITIS B	11,3%	88,7%	100,0%
Total		% dentro de CIRROSIS	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Registros Hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Tabla 35.

Estimación del riesgo entre la Hepatitis B y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
OR para VIRUS DE LA HEPATITIS B (POSITIVO / NEGATIVO)	1,122	0,132	9,578
Para la cohorte CIRROSIS = SI	1,107	0,169	7,235
Para la cohorte CIRROSIS = NO	0,986	0,755	1,288
N de casos válidos	194		

Fuente: Registros hospitalarios. Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital de Solca Núcleo de Quito.

Elaborado por: MD. Ana María Gómez Jaramillo.

Hepatitis C y Cirrosis.

Hubo un único caso de infección por el virus de la Hepatitis C, dicho paciente no padecía de cirrosis por lo que se omite este análisis estadístico. Este único caso se trata de una paciente mujer, de 19 años de edad, perteneciente al Hospital de Solca Núcleo de Quito, que no padece de comorbilidades crónicas de base, sin exposición a alcohol, tabaco, ni anticonceptivos orales; y que no concurre con coinfección por VHB.

Capítulo 9. Conclusiones

- En la muestra analizada hubo un predominio en el género masculino con 192 individuos (52,6%) y en el género femenino con 92 pacientes (47,4%).
- En la población estudiada la media de edad de los pacientes fue de 63,47 años.
- Pichincha es la provincia con mayor número de casos de HCC (56,2%), seguida de Imbabura (8,2%) y Esmeraldas (4,6%).
- La mayoría de los pacientes se dedicaban a la agricultura con un 22,7%.
- Al menos la tercera parte de los pacientes consumen alcohol, se los considera fumadores pesados y han tomado anticonceptivos orales.
- Apenas el 1,5% de pacientes tenía antecedentes familiares en primer grado de consanguinidad con diagnóstico de carcinoma hepatocelular.
- El desorden metabólico más relacionado con el HCC fue la DM, seguido de la dislipidemia y el hipotiroidismo.
- La muestra estudiada demostró que la mayoría de los pacientes tienen un IMC alterado, así un 19,1% y un 34,5% están en los rangos de obesidad y sobrepeso respectivamente, ambos constituyen el 53,6% de la población estudiada.
- En los pacientes observados se encontró un porcentaje bajo de infección por virus hepatotropos, con un 4,1% para la infección por VHB y un 0,5% por VHC.
- En el caso de VHC se obtuvo 1 solo caso perteneciente al Hospital de Solca.
- La hepatopatía crónica definida como cirrosis estuvo presente en el 11,3% de los pacientes analizados.

- Si bien la DM y el hipotiroidismo son causas de dislipidemia, esta última independientemente de su etiología primaria o secundaria se relaciona en un mayor porcentaje a la presencia de esteatosis.
- En el análisis multivariado, el OR fue poco relevante estadísticamente para la mayoría de variables. Los resultados más significativos fueron para la relación entre DM y esteatosis (OR: 1,3 IC: 95%), hipotiroidismo y esteatosis (OR: 1,19 IC: 95%), AO, DM, hipotiroidismo y el desarrollo de cirrosis (OR: 1,19, OR: 1,7, OR: 1,44 respectivamente, IC: 95%). Sin embargo no se descarta la relación de estos factores con el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Capítulo 10. Discusión

En distintos reportes internacionales se ha encontrado que los hombres son más propensos a desarrollar HCC en una relación de 2,1 a 5,7 veces más frecuente que las mujeres. Este comportamiento varía según la incidencia de la enfermedad en las zonas geográficas. (Jermal A, 2011) Aún no se entiende completamente esta distribución, se cree que las diferencias en el género se dan debido a las variaciones en los estados de portadores de la hepatitis, exposición a toxinas ambientales, y el efecto trófico de los andrógenos. (Okuda K, 1992) Al igual que lo dice la bibliografía, en este estudio los hombres representaron el mayor porcentaje de pacientes.

La enfermedad hepática crónica por lo general está presente en personas de edad avanzada, por lo tanto estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar HCC. Varios estudios prospectivos realizados en Asia y Europa occidental han señalado una edad media de presentación entre 50 y 60 años. (Colombo M, 1991) En el presente estudio, la edad media de los pacientes fue de alrededor 60 años, similar a la literatura citada.

Sobre la exposición a factores de riesgo ambientales, en la población investigada la mayor parte de pacientes procedían de las provincias de Pichincha, Imbabura y Esmeraldas. No existen datos oficiales en el país sobre la prevalencia del HCC por región para poder compararlos con los resultados aportados en este estudio.

Por otra parte, el tabaco y el consumo de alcohol se presentaron en al menos el 30% de los pacientes. La importancia de estas estadísticas radica en que se trata de factores de riesgo modificables y por ende potencialmente prevenibles.

Según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, para el año 2014, hubieron 56 casos reportados y confirmados de infección por hepatitis B. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2014). El Ecuador no es una zona endémica de la infección, por lo que los hallazgos de la investigación aquí presentada reflejan que son pocos los casos de HCC debidos a la infección crónica por el VHB.

Los individuos que poseen antecedentes familiares en primer grado de consanguinidad de cáncer de hígado (padres y/o hermanos) presentan 4 veces más riesgo de desarrollar este tipo de cáncer en comparación a los que no tienen estos antecedentes; aún falta por definir si son los factores genéticos o los ambientales compartidos en la familia los que provocan esta neoplasia. (Manal A Hamed, 2013)

En el análisis del presente estudio, el porcentaje de pacientes con carga familiar relacionada al HCC fue muy pequeño (1,5%); esto podría estar subestimado si es que se toma en cuenta que la cirrosis de etiología criptogénica es frecuente en el país luego de la alcohólica, por lo que muchas enfermedades hepáticas crónicas, bien sean de etiología autoinmune o de depósito (tirosinemia, hemocromatosis, Wilson entre otras), no son estudiadas en nuestro medio.

En cuanto a los factores de riesgo no virales, la muestra estudiada contiene un grupo heterogéneo de pacientes, que comparten comorbilidades metabólicas que tienen una relación fisiopatológica y por esto llevan al desarrollo de la esteatosis hepática. Se encontró que la DM, el hipotiroidismo y la dislipidemia estaban presentes en al menos el 30% de los individuos estudiados. Por otra parte si observamos los resultados del estudio, el sobrepeso y la obesidad estuvo presente en el 53,6%. Lo descrito puede explicar el efecto aditivo de riesgo de estos factores cuando concurren.

Acerca del papel de la cirrosis como entidad predecesora al desarrollo de HCC, en esta investigación se encontró que el 11,3% de los pacientes tuvo cirrosis, esto puede sustentar los planteamientos fisiopatológicos de que el HCC puede presentarse en un ambiente hepático sin hepatopatía crónica definida como cirrosis. Ante lo dicho los pacientes analizados en este estudio tuvieron un 26,8% de esteatosis, lo que también apoya la teoría de degeneración tumoral en ausencia de cirrosis.

La situación clínica que explica la presencia concomitante de los factores de riesgo metabólicos estudiados en esta investigación, es el síndrome metabólico. Tomando en cuenta que la obesidad es una epidemia creciente en todo el mundo, al igual que la DM y la dislipidemia, y que su presencia constituye parte del diagnóstico del síndrome metabólico, los cambios inflamatorios en el parénquima hepático debido a la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática resultante, conducirían a un mayor número de pacientes con HCC en un futuro.

Capítulo 11. Recomendaciones

Si bien aún está por definirse claramente el verdadero papel que los factores de riesgo no virales tienen para el desarrollo de HCC, los métodos de cribado deben ser enfocados a este tipo de pacientes, y posteriormente, al dilucidarse con detalle los mecanismos subyacentes de la patogénesis, el screening podría ser enfocado e individualizado y los tratamientos pueden llegar a ser eficaces, disminuyendo la grave morbilidad que esta neoplasia tiene en la actualidad y alargando la supervivencia.

Es importante recordar que los pacientes con HCC se mantienen asintomáticos por un largo periodo, y es sólo hasta cuando el tumor se encuentra en un estadio avanzado cuando la clínica es evidente y limita implementar una terapéutica efectiva y que en un momento de la enfermedad pudo ser curativa. La progresión entonces es rápida hacia la muerte, por lo que la historia natural del carcinoma hepatocelular se ha considerado catastrófica erróneamente.

El HCC es una neoplasia con un espectro de factores de riesgo que pueden ser detectados oportunamente, ya que la población es de fácil identificación a esto sumado que la técnica de cribado del HCC es la ecografía, método con un costo bajo y accesible para la mayoría de los pacientes.

La AASLD y la EASL son claras en recomendar programas de seguimiento a los pacientes de riesgo en programas de vigilancia; los individuos se beneficiarían de la realización de una ecografía abdominal semestral. El uso de la AFP no debe ser rutinario ya que tiene baja sensibilidad y especificidad. Los pacientes que deben ser incluidos en el screening serían aquellos que tengan cirrosis de cualquier etiología, aquellos portadores de hepatitis crónicas virales, todos los pacientes que padezcan procesos inflamatorios a nivel del hepatocito que están

involucrados en las vías principales de la carcinogénesis, y finalmente los individuos con antecedentes familiares de HCC independientemente de la presencia de hepatopatía crónica y/o infecciones virales.

Las propuestas de las guías clínicas del Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) para estos países, plantean que los gobiernos implementen políticas en programas de prevención para la transmisión de la hepatitis B y C con un grado de recomendación Clase IA , adoptando campañas de vacunación masiva (Clase IB), el screening serológico de VHC en las poblaciones de riesgo (Clase IA) y que se establezca medidas de control diagnósticas y terapéuticas para ciertas condiciones metabólicas como la DM y la obesidad, con un grado de recomendación Clase IIB.

Para las condiciones hereditarias es importante el diagnóstico genético precoz, sobre todo en aquellos pacientes con condiciones que llevan a la sobrecarga de hierro (hemocromatosis), ya que su manejo y seguimiento previene la cirrosis y el desarrollo de HCC (Clase IIA). (Mendez Sanchez N, 2014)

Se ha mencionado anteriormente que en el Ecuador la prevalencia de hepatitis virales B y C es baja, sin embargo la cirrosis de origen alcohólico y la criptogénica incluye a más del 40% de los pacientes (Abarca J, 2003), por lo que la recomendaciones internacionales tienen una aplicabilidad amplia en nuestra población y es sustentable en cuanto a costos.

Está demostrado que la evaluación multidisciplinaria de los pacientes en riesgo y con imágenes compatibles con HCC determina una mayor sobrevida. Los especialistas que deben manejar estos casos incluyen a imagenólogos, hepatólogos, cirujanos, gastroenterólogos y radiólogos intervencionistas. El papel del médico internista es clave en la detección de los pacientes, sin embargo la intervención del clínico va más allá, ya que actualmente, como en otras

patologías crónicas, la clave de actuación está en la prevención, el seguimiento estricto de los pacientes en riesgo, siendo estas dos estrategias determinantes de un buen pronóstico

El HCC es una neoplasia agresiva de larga y predecible evolución, por lo que la utilización óptima del tiempo en estos pacientes es crucial. El diagnóstico temprano permite una terapia curativa, en nuestro medio el manejo es factible, por lo que el médico clínico debe cumplir un rol primordial en la captación de pacientes y el seguimiento a largo plazo

Finalmente es necesario considerar que se requiere la realización de estudios analíticos observacionales de casos y controles en la población ecuatoriana, ya que en este tipo de investigaciones al tener grupos comparables permitirían estudiar la exposición a los distintos factores de riesgo, siendo la mejor forma de evaluar la multicausalidad.

Referencias

- Abarca J, P. V. (2003). Etiology, complications and mortality in cirrhosis at the "Carlos Andrade Marín" Hospital, 15 years of retrospective evaluation. *Rev Cambios*.
- Adams L, L. J. (2005). The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 113-121.
- Adrian M, D. B. (2010). Tumors and Cysts of the Liver. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. 9na Edition*, 77-100.
- Ambreen A, U. A. (2013). HBV Induced HCC: Major Risk Factors from Genetic to Molecular Level. *Biomed Research International*, 1:14.
- Aoki Y, B. R. (2007). Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey. *Thyroid*, 1211-1223.
- Arbuthnot P, K. M. (2001). Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Int J Exp Pathol*, 77-100.
- Ascha M, H. I. (2010). The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol*, 428-433.
- Barkiri L, W. E. (2013). Mouse models for liver cancer. *Mol Oncol*, 206-223.
- Beasley, R. (1998). Hepatitis B virus. the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 61-1942.

- Bolondi L, S. S. (2001). Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut*, 251-9.
- Brechot C, N. B. (1996). Interactions between alcohol and hepatitis viruses in the liver. *Clin Lab Med*, 273-87.
- Bruix J, S. M. (2011). American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53-1020.
- Bruno S, S. D. (2011). Critical reappraisal of risk factors for occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with Hepatitis C virus. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 21.
- Bugianesi E, L. N. (2002). Expanding the natural history of non-alcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 134-140.
- Calle E, R. C.-T. (2003). Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S adults. *N Engl J Med*, 1625-1638.
- Chen c, Y. h. (2006). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 65-73.
- Chen CJ, Y. H. (2006). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 295:65.
- Clark J, D. A. (2003). Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA*, 289 - 300.

- Cohen C, L. D. (1998). Sex and androgenic steroid receptor expression in hepatic adenomas. *Hum Pathol* , 29-1428.
- Colli A, F. M. (2006). Accuracy of ultrasonography, spiral TC, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 513-23.
- Colombo M, D. F. (1991). Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl Med* , 325-675.
- Davila J, M. R. (2004). Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*, 127:1372.
- Dixon J, B. P. (2011). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese. *Gastroenterology*, 1121 - 1191.
- El Serag H, D. J. (2003). The continue increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: An update. *Ann Intern Med*, 817:823.
- ElSerag H, H. H. (2006). The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systemic review of epidemiology evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 369-380.
- El-Serag H, R. K. (2007). Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2557-2576.
- Ervin R, e. a. (2009). Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat report*, 1-7.

- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2486-2497.
- Fassio E, D. S. (2010). Etiology of Hepatocarcinoma in Latin America: a prospective, multicenter international study. *Annals of Hepatology*, 63:69.
- Gómez S, G. C. (2007). Guía para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. *Med Clin (Barc)*, 741-8.
- Goncalves CS, P. F. (1997). Hepatocarcinoma in Brazil: report of a national survey. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 165:170.
- Gupta S, B. S. (2003). Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med*, 139-46.
- Haslam D, J. W. (2005). Obesity. *Lancet*, 1197-1209.
- Hassan M, C. S. (2010). Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1938-1946.
- Heman W, Z. P. (2012). Type 2 diabetes: an epidemic requiring global attention and urgent action. *Diabetes Care*, 943-944.
- Huag Y, J. C. (2011). Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *J Clin Oncol*, 29:3643.

- Huang Y, Y. H. (2005). Supression of hepatitis B virus replication by hepatitis C virus: combined effects on risk of hepatocellular carcinoma (abstract). *Hepatology*, (Suppl1):230A.
- Idrovo V, G. L. (2004). Enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Rev Col Gastroenterol*, 72-82.
- Jee S, O. H. (2004). Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst*, 1851:1856.
- Jermal A, B. F. (2011). Global Cancer stadistics. *CA Cancer J Clin*, 61-69.
- Kew M, D. S. (1971). *Diagnosis of primary cancer of the liver*.
- Kishimoto, T. (2010). IL-6: from its discovery to clincial applications. *Int Immunol*, 347-352.
- Komura T, M. E. (2007). Impact of diabetes on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment in patients with viral hepatitis. *Am Gastroenterol*, 1939-1946.
- Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG) and National Cancer Center, Korea (NCC). (2014). 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut and Liver*, 267-317.
- Korula J, Y. A. (1991). Hepatocellular carcinoma coexisting with hepatic adenoma. *West J Med*, 416-418.
- Lagiou P, K. H. (2000). Role od Diabetes Mellitus in the Etiology of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of National Cancer Institute*, 1096-1099.
- Lai C, N. R. (1992). The diagnostic value of the ratio of serum gamma-glutamyl transpeptidase to alkaline phospatase in alcoholic liver disease. *J Gastroenterol*, 17-41.

- Lai S, C. P. (2012). Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.*, 46-52.
- Larsson SC, W. A. (2007). Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer.*, 1005-8.
- Lee S, J. S. (2013). Clinical features and outcome of cryptogenic hepatocellular carcinoma compared to those of viral an alcoholic hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 13-335.
- Liangpunskaul S, C. N. (2003). Is hypothyroidism a risk factor for nonalcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol*, 340-343.
- Lin W, K. M. (2007). A cytokine mediated link between innate immunity, inflammation and cancer. *J Clin Invest*, 1175-1183.
- Lin W, K. M. (2007). A cytokine - mediated link between innate immunity, inflammation and cancer. *J Clin Invest*, 1175-1183.
- Llovet J, B. C. (1999). Prognosis of hepatocellular hepatocarcinoma the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 329-38.
- LLovet J, B. J. (1999). Natural hidtory of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutics trials. *Hepatology*, 29-62.
- Lok A, S. L. (2009). Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C related advanced liver disease. *Gastroenterology*, 136:138.

- Loomba R, Y. H. (2013). Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 333-42.
- M., K. (2000). Thyroid hormones and treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 116-119.
- Maheshwari S, S. A. (2007). Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatol*, 506-513.
- Maisa M, R. A. (2014). Insight into the impact of diabetes mellitus on the increased risk of hepatocellular carcinoma: mini-review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2-7.
- Manal A Hamed, S. A. (2013). Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*, 311-322.
- Manal M, H. A. (2009). Association Between Hypothyroidism and Hepatocellular Carcinoma: A case-control Study in the United States. *Hepatology*, 1563–1570.
- Marrero J, F. R. (2002). NAFLD may be common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*, 1349-1354.
- MB., T. (2005). Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *J Clin Oncol* , 2892-2899.
- Mendez Sanchez N, R. E. (2014). Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) Clinical Practice Guidelines:Mangement of Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Hepatology*, 7-37.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2014). *Hepatitis B*.

- Mokdad A, S. A. (2016). Advances in Local and Systemic Therapies for Hepatocellular Cancer. *Curr Oncol Rep*, 2-9.
- Moller H, M. A. (1994). Obesity and cancer risk: a Danish record - linkage study. *Eur J Cancer*, 344-350.
- Morgan TR, M. S. (2004). Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 87-96.
- Nakamura S, N. K. (2006). Sensivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol* , 2038.
- Oka H, T. A. (1994). Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 61-6.
- Okuda K, e. a. (1992). Epidemiology of primary liver cancer. In: Primary Liver Cancer in Japan. *Springer - Verlag Tokyo*, 3.
- Park E, L. J. (2010). Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*, 197-208.
- Park E, L. J. (2010). Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*, 197-208.
- Park E, L. J. (2010). Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*, 197-208.
- Park E, L. J. (2010). Dietary and genetic obesity promote liver inflammaton and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*, 197-208.

- Pekow J, B. A. (2007). Hepatic steatosis is associated with increases frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer*, 2490-2496.
- Polesel J, Z. A. (2009). The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*, 353-357.
- Pons F, V. M. (2005). Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HBP*, 35-41.
- Poonawala A, N. S. (2000). Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case control study. *Hepatology*, 689-692.
- Preziati D, L. R. (1995). Autoimmunity thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol*, 587-593.
- Quarante J, T. A. (1993). High prevalence of antibodies to hepatitis C virus (HCV) in patients with anti-thyroid autoantibodies. *J Hepatol.*, 136-138.
- Ratzu V, G. P. (2000). Liver Fibrosis in overweight patients. *Gastrienterology*, 1117 - 1123.
- Reid, A. (2010). Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9na edition.*, Cap 85.
- Rohit L, H.-I. Y. (2013). Synergism Between Obesity and Alcohol in Increasing the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 333-342.
- Rosenberg, L. (1991). The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptives use. *Contraception*, 643-652.

- S., C. (2004). The spectrum expanden: cryptogenic cirrosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 578-584.
- Saleh D, A. S. (2014). Knowledge and perceptions of hepatitis C infection and pesticides use in two rural villages in Egypt. *BMC Public Health*, 14-501.
- Santagostino E, C. M. (2003). A 6 month versus a 12 month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. . *Blood*, 78-82.
- Schwartz JM, L. A. (1999). Hepatocellular carcinoma: a one year experience at tertiary referral center in the United States. *Hepatology*, 30 - 278.
- Sifaki D, K. S. (2015). Geoepidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the island of Crete, Greece. A possible role of pesticides. *Liver Int*.
- Singal A, P. A. (2014). Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*.
- Slolnick A, e. a. (1996). Armed with epidemiologic research, China launches programs to prevent Liver cancer. *JAMA*, 276-1458.
- Stickel F, H. C. (2010). Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut*, 1303-1307.
- Tokui N, N. K. (2000). Prospective study on the relation of cigarrete smoking with cancer of the liver and stomach in an endemic region. *Int J Epidemiol*, 232:237.
- Tsukuma H, H. T. (1993). Rиск factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*, 328:1797.

- Tsulum H, H. T. (1993). Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*, 328:1797.
- VoPham T, B. M. (2015). Pesticide exposure and hepatocellular carcinoma risk: A case-control study using a geographic information system (GIS) to link SEER-Medicare and California pesticide data. *Environ Res*, 68-82.
- Welzel T, G. B. (2011). Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*, 463-471.
- Wolk A, G. G. (2001). A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*, 13-21.
- Wong V, C. A. (2009). High serum interleukin-6 level predicts future hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *Int J Cancer*, 2766-2770.
- WP., J. (2008). The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* , 336-352.
- Yamashita T, H. M. (2009). Activation of lipogenic pathway correlates with cell proliferation and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 100-110.
- Yan R, S. J. (1996). Human hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. II. experimental induction of hepatocellular carcinoma in tree shrews exposed to hepatitis B virus and aflatoxin B1. *J Cancer Res Clin Oncol*, 122:289.
- Yang HI, L. S. (2002). Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 347:168.

- Yasui K, H. E. (2011). Characteristics of patients with non-alcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 428-433.
- Yuen M, T. Y. (2009). Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 50:80.

Lista de Tablas

Tabla 1.	Medida descriptiva del género de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 45.
Tabla 2.	Medida descriptiva de la edad de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 46.
Tabla 3.	Medida descriptiva de la ocupación de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 48.
Tabla 4.	Medida descriptiva de la presencia de Diabetes Mellitus en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 54.
Tabla 5.	Medida descriptiva de la presencia de hipotiroidismo en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 55.
Tabla 6.	Medida descriptiva de la presencia de dislipidemia en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 56.
Tabla 7.	Medida descriptiva de la presencia de esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 58.

Tabla 8.	Medida descriptiva de la presencia de la infección por el virus de la Hepatitis B en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 59.
Tabla 9.	Medida descriptiva de la presencia de la infección por el virus de la Hepatitis C en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 60.
Tabla 10.	Tabla de contingencia. Relación del consumo de tabaco y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 62.
Tabla 11.	Estimación de riesgo del consumo de tabaco y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 63.
Tabla 12.	Tabla de contingencia. Relación del consumo de alcohol y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 64.
Tabla 13.	Estimación de riesgo del consumo de alcohol y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 65.
Tabla 14.	Tabla de contingencia. Relación de la exposición a pesticidas y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 66.

- Tabla 15.** Estimación del riesgo de exposición a los pesticidas y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 67.**
- Tabla 16.** Tabla de contingencia. Relación del consumo de anticonceptivos orales y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 68.**
- Tabla 17.** Estimación del riesgo de consumo de anticonceptivos orales y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 69.**
- Tabla 18.** Tabla de contingencia. Relación de la Diabetes Mellitus y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 70.**
- Tabla 19.** Estimación de riesgo de la Diabetes Mellitus y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 71.**
- Tabla 20.** Tabla de contingencia. Relación del hipotiroidismo y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 72.**
- Tabla 21.** Estimación del riesgo entre el hipotiroidismo y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 73.**

Tabla 22.	Tabla de contingencia. Relación de la dislipidemia y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 74.
Tabla 23.	Estimación del riesgo entre la dislipidemia y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 75.
Tabla 24.	Tabla de contingencia. Relación entre el índice de masa corporal y la esteatosis hepática en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 76.
Tabla 25.	Tabla de contingencia. Relación entre la esteatosis y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 77.
Tabla 26.	Estimación del riesgo entre la esteatosis hepática y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 78.
Tabla 27.	Tabla de contingencia. Relación entre la Diabetes Mellitus y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 79.
Tabla 28.	Estimación del riesgo entre la Diabetes Mellitus y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 80.

Tabla 29.	Tabla de contingencia. Relación entre el hipotiroidismo y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 81.
Tabla 30.	Estimación del riesgo entre el hipotiroidismo y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 82.
Tabla 31.	Tabla de contingencia. Relación entre la dislipidemia y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 83.
Tabla 32.	Estimación del riesgo entre la dislipidemia y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 84.
Tabla 33.	Tabla de contingencia. Relación entre el índice de masa Corporal y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 85.
Tabla 34.	Tabla de contingencia. Relación entre la Hepatitis B y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 86.
Tabla 35.	Estimación del riesgo entre la Hepatitis B y la cirrosis en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 87.

Lista de Figuras

Figura 1.	Incidencia del carcinoma hepatocelular en diferentes partes del mundo.	p 9.
Figura 2.	Enfermedades monogénicas y poligénicas causantes del desarrollo de HCC.	p 12.
Figura 3.	Mecanismos propuestos para la hepatocarcinogenesis inducida por la obesidad.	p 21.
Figura 4.	Impacto oncogénico de la IL- 6 / STAT- 3 y TNF- α / NF- κ B en las vías de señalización para el desarrollo y progresión del HCC.	p 24.
Figura 5.	Patogénesis de carcinoma hepatocelular en el fondo del síndrome metabólico.	p 28.
Figura 6.	Relación entre el hígado graso no alcohólico y el hepatocarcinoma.	p 30.
Figura 7.	Patogénesis de la esteatosis hepática no alcohólica.	p 31.
Figura 8.	Algoritmo diagnóstico ante un nódulo en la ecografía abdominal en un paciente cirrótico.	p 34.
Figura 9.	Grupos de pacientes en los cuales la vigilancia del HCC está recomendada y aquellos en los que el riesgo de HCC está aumentado, pero en los que la eficacia de la vigilancia no ha sido demostrada.	p 38.
Figura 10.	Medida descriptiva del lugar de procedencia de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 47.
Figura 11.	Medida descriptiva del consumo de tabaco en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.	p 49.

- Figura 12.** Medida descriptiva del consumo de alcohol en los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 50.**
- Figura 13.** Descripción gráfica porcentual de la exposición pesticidas de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 51.**
- Figura 14.** Descripción gráfica porcentual del consumo de anticonceptivos orales de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 52.**
- Figura 15.** Descripción gráfica porcentual de los antecedentes familiares de hepatocarcinoma en los pacientes con dicho diagnóstico en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 53.**
- Figura 16.** Descripción gráfica porcentual del índice de masa corporal en los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 57.**
- Figura 17.** Descripción gráfica porcentual de la presencia de cirrosis en los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en el Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014. **p 61.**

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
HCC	Hepatocarcinoma
DM	Diabetes Mellitus
AO	Anticonceptivos Orales
NAFLD	Non alcoholic fatty liver disease
NASH	Non alcoholic steatohepatitis
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
ADN	Ácido desoxiribonucleico
AFB1	Aflatoxina B1
AFP	Alfafetoproteína
IMC	Índice de masa Corporal
OR	Odds Ratio o razón de riesgo
LAASL	Latin American Association for the Study of the Liver

Anexo 1.

Datos demográficos de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma del Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

Código PUCE	Edad	Género	Instrucción	Provincia de procedencia	Ocupación
SNQ 1	66	F	Secundaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 2	43	M	Superior	Pichincha	Jornalero
SNQ 3	39	F	Superior	Napo	Oficinista
SNQ 4	33	F	Secundaria	Pichincha	Jornalero
SNQ 5	65	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 6	60	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 7	78	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 8	84	F	Primaria	Imbabura	Ninguna
SNQ 9	77	M	Primaria	Imbabura	Comerciante
SNQ 10	53	M	Primaria	Pichincha	Agricultor
SNQ 11	65	M	Primaria	Pichincha	Agricultor
SNQ 12	60	M	Primaria	Pichincha	Agricultor
SNQ 13	51	M	Superior	Pichincha	Obrero construcción
SNQ 14	18	M	Primaria	Pichincha	Obrero construcción
SNQ 15	60	F	Superior	Pichincha	Comerciante
SNQ 16	59	M	Superior	Pichincha	Abogado
SNQ 17	63	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 18	55	M	Primaria	Cañar	Agricultor
SNQ 19	77	F	Primaria	Pichincha	Agricultor
SNQ 20	79	M	Primaria	Loja	Agricultor
SNQ 21	44	F	Superior	Pichincha	Personal de Salud
SNQ 22	53	M	Primaria	Pichincha	Chofer
SNQ 23	68	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 24	78	M	Primaria	Pichincha	Comerciante
SNQ 25	54	M	Superior	Pichincha	Oficinista
SNQ 26	84	M	Primaria	Pastaza	Agricultor
SNQ 27	40	M	Primaria	Esmeraldas	Comerciante
SNQ 28	60	M	Secundaria	Tungurahua	Profesor
SNQ 29	70	M	Superior	Pichincha	Profesor
SNQ 30	75	M	Primaria	Chimborazo	Agricultor
SNQ 31	65	M	Superior	Pichincha	Oficinista
SNQ 32	50	M	Superior	Pichincha	Oficinista
SNQ 33	72	M	Primaria	Esmeraldas	Agricultor
SNQ 34	68	F	Primaria	Bolívar	Ninguna
SNQ 35	68	F	Secundaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 36	82	M	Secundaria	Pichincha	Agricultor

Código PUCE	Edad	Género	Instrucción	Provincia de procedencia	Ocupación
SNQ 37	65	M	Ninguna	Pichincha	Agricultor
SNQ 38	61	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 39	39	F	Superior	Pichincha	Ingeniero
SNQ 40	70	M	Primaria	Pichincha	Agricultor
SNQ 41	47	M	Superior	Pichincha	Jornalero
SNQ 42	52	F	Ninguna	Cotopaxi	Ninguna
SNQ 43	51	F	Superior	Pichincha	Oficinista
SNQ 44	53	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 45	75	F	Primaria	Imbabura	Ninguna
SNQ 46	66	M	Superior	Pichincha	Ingeniero
SNQ 47	45	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 48	62	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 49	52	M	Primaria	Tungurahua	Comerciante
SNQ 50	30	F	Primaria	Pastaza	Ninguna
SNQ 51	58	M	Secundaria	Pastaza	Oficinista
SNQ 52	42	F	Superior	Galápagos	Ninguna
SNQ 53	45	M	Primaria	Los Ríos	Agricultor
SNQ 54	49	F	Secundaria	Esmeraldas	Ninguna
SNQ 55	70	M	Ninguna	Pichincha	Agricultor
SNQ 56	69	M	Primaria	Cañar	Agricultor
SNQ 57	59	M	Superior	Pichincha	Ingeniero
SNQ 58	45	M	Secundaria	Pastaza	Personal de Salud
SNQ 59	49	F	Secundaria	Tungurahua	Ninguna
SNQ 60	37	F	Secundaria	Pichincha	Comerciante
SNQ 61	81	F	Ninguna	Cañar	Ninguna
SNQ 62	61	F	Primaria	Tungurahua	Ninguna
SNQ 63	63	F	Ninguna	Bolívar	Ninguna
SNQ 64	70	F	Superior	Pichincha	Profesor
SNQ 65	70	F	Secundaria	Chimborazo	Ninguna
SNQ 66	59	M	Primaria	Tungurahua	Obrero construcción
SNQ 67	50	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 68	74	M	Secundaria	Esmeraldas	Chofer
SNQ 69	44	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 70	49	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 71	71	F	Secundaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 72	71	F	Ninguna	Pichincha	Ninguna
SNQ 73	21	F	Superior	Pichincha	Ingeniero
SNQ 74	78	M	Primaria	Napo	Agricultor
SNQ 75	57	F	Primaria	Tungurahua	Comerciante
SNQ 76	74	M	Primaria	Pichincha	Jornalero
SNQ 77	63	M	Primaria	Napo	Chofer

Código PUCE	Edad	Género	Instrucción	Provincia de procedencia	Ocupación
SNQ 78	63	M	Primaria	Imbabura	Chofer
SNQ 79	71	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 80	48	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 81	62	F	Superior	Pichincha	Jornalero
SNQ 82	70	M	Secundaria	Pichincha	Jornalero
SNQ 83	73	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 84	75	F	Primaria	Pichincha	Agricultor
SNQ 85	32	M	Secundaria	Imbabura	Profesor
SNQ 86	75	F	Ninguna	Cañar	Ninguna
SNQ 87	51	F	Ninguna	Chimborazo	Ninguna
SNQ 88	71	F	Secundaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 89	90	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 90	64	F	Primaria	Los Ríos	Agricultor
SNQ 91	70	M	Primaria	Imbabura	Obrero construcción
SNQ 92	55	M	Primaria	Pichincha	Chofer
SNQ 93	71	M	Ninguna	Esmeraldas	Jornalero
SNQ 94	65	F	Primaria	Cañar	Ninguna
SNQ 95	36	M	Secundaria	Pichincha	Jornalero
SNQ 96	67	M	Primaria	Imbabura	Agricultor
SNQ 97	75	M	Primaria	Imbabura	Comerciante
SNQ 98	82	M	Primaria	Esmeraldas	Agricultor
SNQ 99	69	M	Primaria	Pichincha	Obrero construcción
SNQ 100	55	M	Superior	Pichincha	Profesor
SNQ 101	77	F	Primaria	Pichincha	Comerciante
SNQ 102	61	F	Primaria	Napo	Ninguna
SNQ 103	36	F	Ninguna	Cañar	Comerciante
SNQ 104	72	M	Primaria	Napo	Agricultor
SNQ 105	61	F	Secundaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 106	42	M	Primaria	Imbabura	Agricultor
SNQ 107	71	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 108	78	F	Secundaria	El Oro	Ninguna
SNQ 109	81	M	Primaria	Chimborazo	Agricultor
SNQ 110	78	F	Primaria	Pichincha	Agricultor
SNQ 111	68	M	Secundaria	Pichincha	Chofer
SNQ 112	70	F	Secundaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 113	46	F	Secundaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 114	64	F	Ninguna	Pichincha	Ninguna
SNQ 115	65	F	Secundaria	Pichincha	Comerciante
SNQ 116	67	M	Secundaria	Pichincha	Profesor
SNQ 117	74	M	Superior	Pichincha	Abogado
SNQ 118	69	F	Primaria	Pichincha	Ninguna

Código PUCE	Edad	Género	Instrucción	Provincia de procedencia	Ocupación
SNQ 119	27	F	Superior	Cañar	Oficinista
SNQ 120	60	M	Secundaria	Pichincha	Comerciante
SNQ 121	35	M	Primaria	Pichincha	Chofer
SNQ 122	74	F	Secundaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 123	52	M	Ninguna	Imbabura	Comerciante
SNQ 124	45	M	Secundaria	Pastaza	Agricultor
SNQ 125	79	F	Secundaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 126	59	M	Primaria	Pichincha	Jornalero
SNQ 127	38	M	Secundaria	Pichincha	Comerciante
SNQ 128	73	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 129	68	M	Primaria	Tungurahua	Chofer
SNQ 130	68	M	Superior	Imbabura	Agricultor
SNQ 131	75	M	Primaria	Tungurahua	Oficinista
SNQ 132	71	M	Primaria	Esmeraldas	Agricultor
SNQ 133	69	F	Ninguna	Cotopaxi	Ninguna
SNQ 134	74	M	Primaria	Cotopaxi	Comerciante
SNQ 135	71	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 136	68	F	Primaria	Esmeraldas	Ninguna
SNQ 137	65	M	Primaria	Pichincha	Jornalero
SNQ 138	61	F	Primaria	Imbabura	Agricultor
SNQ 139	64	M	Primaria	Imbabura	Agricultor
SNQ 140	73	M	Primaria	Imbabura	Oficinista
SNQ 141	73	M	Primaria	Pastaza	Agricultor
SNQ 142	37	M	Primaria	Pastaza	Obrero construcción
SNQ 143	57	M	Primaria	Pichincha	Agricultor
SNQ 144	44	M	Primaria	Chimborazo	Agricultor
SNQ 145	71	M	Ninguna	Bolívar	Agricultor
SNQ 146	54	M	Primaria	Pichincha	Agricultor
SNQ 147	60	M	Primaria	Cañar	Agricultor
SNQ 148	83	M	Ninguna	Esmeraldas	Agricultor
SNQ 149	69	M	Primaria	Napo	Agricultor
SNQ 150	67	M	Primaria	El Oro	Agricultor
SNQ 151	58	M	Primaria	Pichincha	Agricultor
SNQ 152	82	M	Secundaria	Pichincha	Profesor
SNQ 153	65	M	Primaria	Pichincha	Jornalero
SNQ 154	59	F	Secundaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 155	89	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
SNQ 156	40	M	Secundaria	Pichincha	Jornalero
SNQ 157	75	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
HCAM 158	74	F	Primaria	Carchi	Comerciante
HCAM 159	46	F	Primaria	Azuay	Ninguna

Código PUCE	Edad	Género	Instrucción	Provincia de procedencia	Ocupación
HCAM 160	61	M	Primaria	Imbabura	Agricultor
HCAM 161	92	M	Primaria	Pichincha	Agricultor
HCAM 162	62	F	Secundaria	Pichincha	Comerciante
HCAM 163	72	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
HCAM 164	67	M	Primaria	Pichincha	Chofer
HCAM 165	74	F	Primaria	Imbabura	Ninguna
HCAM 166	79	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
HCAM 167	84	M	Secundaria	Guayas	Ingeniero
HCAM 168	68	M	Superior	Pichincha	Agricultor
HCAM 169	57	M	Superior	Pichincha	Profesor
HCAM 170	55	F	Ninguna	Pastaza	Ninguna
HCAM 171	66	M	Superior	Pichincha	Oficinista
HCAM 172	83	M	Primaria	Carchi	Jornalero
HCAM 173	71	F	Ninguna	Pichincha	Jornalero
HCAM 174	76	M	Primaria	Pichincha	Agricultor
HCAM 175	63	M	Primaria	Manabí	Obrero construcción
HCAM 176	76	F	Primaria	Cotopaxi	Ninguna
HCAM 177	58	M	Superior	Zamora	Profesor
HCAM 178	59	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
HCAM 179	77	M	Superior	Pichincha	Abogado
HCAM 180	67	M	Superior	Pichincha	Oficinista
HCAM 181	76	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
HCAM 182	74	F	Secundaria	Pichincha	Ninguna
HCAM 183	70	F	Primaria	Cotopaxi	Ninguna
HCAM 184	46	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
HCAM 185	79	M	Primaria	Carchi	Chofer
HCAM 186	73	M	Primaria	Pichincha	Obrero construcción
HCAM 187	69	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
HCAM 188	82	F	Superior	Pichincha	Personal de Salud
HCAM 189	90	F	Primaria	Chimborazo	Comerciante
HCAM 190	81	M	Primaria	Sucumbíos	Comerciante
HCAM 191	78	F	Secundaria	Manabí	Oficinista
HCAM 192	74	M	Primaria	Cotopaxi	Agricultor
HCAM 193	75	F	Primaria	Pichincha	Ninguna
HCAM 194	75	M	Primaria	Pichincha	Comerciante

SNQ: Hospital de Solca Núcleo de Quito, HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín, F: femenino, M: masculino

Anexo 2.

Datos de los factores de riesgo no virales de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma del Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

Código PUCE	Tabaco	Alcohol	Pesticidas	Anticonceptivos Orales	Antecedentes Familiares de Hepatocarcinoma
SNQ 1	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 2	NO	SI	NO	NO	NO
SNQ 3	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 4	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 5	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 6	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 7	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 8	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 9	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 10	NO	SI	SI	NO	NO
SNQ 11	SI	SI	SI	NO	NO
SNQ 12	NO	SI	SI	NO	NO
SNQ 13	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 14	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 15	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 16	SI	NO	NO	NO	NO
SNQ 17	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 18	NO	NO	SI	NO	NO
SNQ 19	NO	NO	SI	SI	NO
SNQ 20	NO	NO	SI	NO	SI
SNQ 21	SI	SI	NO	SI	NO
SNQ 22	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 23	SI	NO	NO	SI	NO
SNQ 24	SI	NO	NO	NO	NO
SNQ 25	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 26	NO	NO	SI	NO	NO
SNQ 27	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 28	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 29	SI	NO	NO	NO	NO
SNQ 30	NO	SI	SI	NO	NO
SNQ 31	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 32	SI	NO	NO	NO	NO
SNQ 33	SI	SI	SI	NO	NO
SNQ 34	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 35	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 36	NO	SI	SI	NO	NO
SNQ 37	NO	SI	SI	NO	NO
SNQ 38	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 39	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 40	SI	SI	SI	NO	NO
SNQ 41	NO	SI	NO	NO	NO
SNQ 42	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 43	NO	NO	NO	SI	NO

Código PUCE	Tabaco	Alcohol	Pesticidas	Anticonceptivos Orales	Antecedentes Familiares de Hepatocarcinoma
SNQ 44	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 45	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 46	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 47	NO	SI	NO	SI	NO
SNQ 48	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 49	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 50	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 51	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 52	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 53	NO	NO	SI	NO	NO
SNQ 54	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 55	SI	NO	SI	NO	NO
SNQ 56	SI	SI	SI	NO	NO
SNQ 57	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 58	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 59	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 60	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 61	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 62	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 63	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 64	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 65	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 66	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 67	NO	NO	NO	SI	SI
SNQ 68	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 69	NO	SI	NO	SI	NO
SNQ 70	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 71	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 72	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 73	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 74	NO	NO	SI	NO	NO
SNQ 75	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 76	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 77	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 78	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 79	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 80	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 81	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 82	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 83	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 84	NO	NO	SI	SI	NO
SNQ 85	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 86	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 87	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 88	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 89	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 90	NO	SI	SI	SI	NO
SNQ 91	SI	NO	NO	NO	NO
SNQ 92	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 93	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 94	NO	NO	NO	SI	NO

Código PUCE	Tabaco	Alcohol	Pesticidas	Anticonceptivos Orales	Antecedentes Familiares de Hepatocarcinoma
SNQ 95	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 96	SI	SI	SI	NO	NO
SNQ 97	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 98	NO	SI	SI	NO	NO
SNQ 99	NO	SI	NO	NO	NO
SNQ 100	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 101	NO	SI	NO	SI	NO
SNQ 102	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 103	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 104	SI	NO	SI	NO	NO
SNQ 105	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 106	NO	NO	SI	NO	NO
SNQ 107	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 108	NO	SI	NO	SI	NO
SNQ 109	NO	SI	SI	NO	NO
SNQ 110	NO	NO	SI	SI	NO
SNQ 111	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 112	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 113	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 114	NO	SI	NO	NO	NO
SNQ 115	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 116	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 117	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 118	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 119	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 120	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 121	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 122	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 123	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 124	NO	NO	SI	NO	NO
SNQ 125	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 126	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 127	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 128	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 129	NO	SI	NO	NO	NO
SNQ 130	SI	SI	SI	NO	NO
SNQ 131	SI	NO	NO	NO	NO
SNQ 132	SI	NO	SI	NO	NO
SNQ 133	NO	SI	NO	SI	NO
SNQ 134	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 135	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 136	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 137	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 138	NO	NO	SI	SI	NO
SNQ 139	SI	SI	SI	NO	NO
SNQ 140	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 141	SI	SI	SI	NO	NO
SNQ 142	SI	SI	NO	NO	SI
SNQ 143	SI	SI	SI	NO	NO
SNQ 144	SI	SI	SI	SI	NO
SNQ 145	SI	NO	SI	NO	NO

Código PUCE	Tabaco	Alcohol	Pesticidas	Anticonceptivos Orales	Antecedentes Familiares de Hepatocarcinoma
SNQ 146	NO	SI	SI	NO	NO
SNQ 147	SI	SI	SI	SI	NO
SNQ 148	NO	SI	SI	NO	NO
SNQ 149	SI	SI	SI	NO	NO
SNQ 150	NO	SI	SI	NO	NO
SNQ 151	NO	NO	SI	NO	NO
SNQ 152	NO	NO	NO	NO	NO
SNQ 153	SI	SI	NO	NO	NO
SNQ 154	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 155	NO	NO	NO	SI	NO
SNQ 156	NO	SI	NO	NO	NO
SNQ 157	NO	NO	NO	SI	NO
HCAM 158	SI	NO	NO	SI	NO
HCAM 159	SI	NO	NO	SI	NO
HCAM 160	NO	SI	SI	NO	NO
HCAM 161	NO	SI	SI	NO	NO
HCAM 162	NO	NO	NO	SI	NO
HCAM 163	NO	NO	NO	NO	NO
HCAM 164	SI	SI	NO	NO	NO
HCAM 165	NO	NO	NO	SI	NO
HCAM 166	NO	NO	NO	SI	NO
HCAM 167	SI	NO	NO	NO	NO
HCAM 168	NO	SI	SI	NO	NO
HCAM 169	NO	NO	NO	NO	NO
HCAM 170	NO	NO	NO	NO	NO
HCAM 171	SI	SI	NO	NO	NO
HCAM 172	SI	NO	NO	NO	NO
HCAM 173	NO	NO	NO	SI	NO
HCAM 174	NO	NO	SI	NO	NO
HCAM 175	SI	SI	NO	NO	NO
HCAM 176	NO	NO	NO	SI	NO
HCAM 177	NO	NO	NO	NO	NO
HCAM 178	NO	NO	NO	NO	NO
HCAM 179	SI	NO	NO	NO	NO
HCAM 180	NO	NO	NO	NO	NO
HCAM 181	NO	NO	NO	NO	NO
HCAM 182	NO	NO	NO	SI	NO
HCAM 183	NO	SI	NO	NO	NO
HCAM 184	SI	NO	NO	SI	NO
HCAM 185	NO	SI	NO	NO	NO
HCAM 186	NO	SI	SI	NO	NO
HCAM 187	NO	NO	NO	SI	NO
HCAM 188	NO	NO	NO	NO	NO
HCAM 189	SI	NO	NO	NO	NO
HCAM 190	SI	SI	NO	NO	NO
HCAM 191	NO	SI	NO	NO	NO
HCAM 192	SI	SI	SI	NO	NO
HCAM 193	NO	NO	NO	NO	NO
HCAM 194	NO	SI	NO	NO	NO

SNQ: Hospital de Solca Núcleo de Quito, HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín.

Anexo 2. (Continuación)

Datos de los factores de riesgo no virales de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma del Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

Código PUCE	Diabetes Mellitus	Hipotiroidismo	Dislipidemia	Esteatosis hepática no alcohólica	Cirrosis	Índice de Masa Corporal
SNQ 1	SI	SI	SI	NO	NO	Normal
SNQ 2	NO	SI	SI	SI	NO	Sobrepeso
SNQ 3	NO	NO	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 4	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 5	SI	SI	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 6	SI	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 7	SI	SI	SI	NO	SI	Normal
SNQ 8	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 9	NO	SI	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 10	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 11	SI	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 12	NO	NO	NO	SI	SI	Normal
SNQ 13	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 14	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 15	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 16	NO	NO	SI	NO	NO	Obesidad
SNQ 17	NO	NO	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 18	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 19	SI	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 20	SI	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 21	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 22	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 23	SI	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 24	NO	SI	NO	NO	NO	Normal
SNQ 25	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 26	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 27	NO	NO	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 28	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 29	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 30	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 31	SI	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 32	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 33	SI	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 34	NO	NO	NO	SI	NO	Obesidad
SNQ 35	SI	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 36	SI	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 37	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 38	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 39	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 40	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 41	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 42	SI	NO	SI	NO	NO	Normal

Código PUCE	Diabetes Mellitus	Hipotiroidismo	Dislipidemia	Esteatosis hepática no alcohólica	Cirrosis	Índice de Masa Corporal
SNQ 43	NO	NO	SI	NO	NO	Obesidad
SNQ 44	SI	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 45	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 46	NO	NO	NO	NO	SI	Normal
SNQ 47	NO	NO	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 48	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 49	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 50	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 51	SI	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 52	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 53	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 54	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 55	NO	NO	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 56	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 57	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 58	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 59	NO	SI	NO	SI	NO	Obesidad
SNQ 60	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 61	NO	SI	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 62	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 63	NO	NO	SI	SI	NO	Normal
SNQ 64	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 65	NO	NO	NO	SI	NO	Sobrepeso
SNQ 66	SI	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 67	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 68	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 69	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 70	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 71	NO	NO	NO	NO	SI	Sobrepeso
SNQ 72	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 73	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 74	SI	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 75	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 76	NO	NO	NO	SI	NO	Sobrepeso
SNQ 77	SI	NO	SI	SI	NO	Sobrepeso
SNQ 78	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 79	SI	NO	NO	SI	SI	Obesidad
SNQ 80	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 81	NO	SI	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 82	SI	NO	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 83	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 84	NO	NO	NO	SI	NO	Sobrepeso
SNQ 85	NO	NO	SI	NO	NO	Obesidad
SNQ 86	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 87	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 88	SI	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 89	NO	NO	SI	NO	SI	Obesidad
SNQ 90	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 91	SI	NO	SI	NO	SI	Normal
SNQ 92	SI	NO	NO	SI	NO	Normal

Código PUCE	Diabetes Mellitus	Hipotiroidismo	Dislipidemia	Esteatosis hepática no alcohólica	Cirrosis	Índice de Masa Corporal
SNQ 93	NO	NO	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 94	SI	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 95	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 96	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 97	NO	NO	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 98	SI	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 99	SI	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 100	SI	NO	NO	NO	SI	Normal
SNQ 101	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 102	SI	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 103	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 104	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 105	NO	SI	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 106	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 107	SI	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 108	NO	NO	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 109	NO	NO	NO	NO	SI	Normal
SNQ 110	SI	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 111	SI	NO	NO	SI	NO	Obesidad
SNQ 112	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 113	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 114	NO	NO	NO	SI	NO	Obesidad
SNQ 115	NO	NO	SI	SI	NO	Obesidad
SNQ 116	NO	NO	SI	SI	NO	Normal
SNQ 117	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 118	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 119	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 120	SI	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 121	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 122	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 123	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 124	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 125	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 126	NO	NO	SI	SI	NO	Normal
SNQ 127	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 128	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 129	SI	NO	NO	SI	NO	Obesidad
SNQ 130	SI	NO	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 131	SI	NO	SI	SI	NO	Sobrepeso
SNQ 132	SI	NO	NO	NO	NO	Obesidad
SNQ 133	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 134	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 135	NO	NO	SI	NO	NO	Obesidad
SNQ 136	NO	NO	SI	SI	NO	Normal
SNQ 137	SI	NO	NO	SI	NO	Obesidad
SNQ 138	SI	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 139	NO	NO	SI	NO	NO	Obesidad
SNQ 140	NO	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
SNQ 141	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 142	NO	NO	NO	NO	NO	Normal

Código PUCE	Diabetes Mellitus	Hipotiroidismo	Dislipidemia	Esteatosis hepática no alcohólica	Cirrosis	Índice de Masa Corporal
SNQ 143	NO	NO	NO	SI	NO	Sobrepeso
SNQ 144	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 145	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 146	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 147	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 148	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 149	NO	NO	SI	SI	NO	Normal
SNQ 150	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 151	SI	NO	NO	NO	NO	Normal
SNQ 152	NO	NO	SI	NO	SI	Sobrepeso
SNQ 153	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
SNQ 154	NO	NO	NO	SI	NO	Normal
SNQ 155	NO	NO	NO	SI	SI	Normal
SNQ 156	NO	NO	SI	NO	SI	Normal
SNQ 157	SI	SI	NO	SI	NO	Normal
HCAM 158	SI	NO	NO	SI	SI	Sobrepeso
HCAM 159	SI	SI	NO	NO	NO	Obesidad
HCAM 160	SI	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
HCAM 161	NO	NO	SI	SI	NO	Normal
HCAM 162	SI	SI	SI	SI	NO	Obesidad
HCAM 163	SI	SI	SI	SI	NO	Obesidad
HCAM 164	SI	NO	SI	NO	NO	Obesidad
HCAM 165	SI	NO	SI	SI	SI	Obesidad
HCAM 166	NO	NO	NO	SI	NO	Sobrepeso
HCAM 167	SI	SI	SI	NO	NO	Sobrepeso
HCAM 168	SI	NO	NO	NO	SI	Normal
HCAM 169	NO	NO	NO	NO	SI	Sobrepeso
HCAM 170	SI	NO	NO	NO	NO	Obesidad
HCAM 171	SI	SI	SI	NO	SI	Obesidad
HCAM 172	NO	NO	SI	NO	NO	Normal
HCAM 173	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
HCAM 174	SI	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
HCAM 175	NO	NO	NO	NO	NO	Normal
HCAM 176	NO	NO	NO	NO	SI	Sobrepeso
HCAM 177	SI	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
HCAM 178	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
HCAM 179	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
HCAM 180	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
HCAM 181	SI	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
HCAM 182	NO	SI	NO	NO	SI	Sobrepeso
HCAM 183	SI	NO	NO	NO	NO	Normal
HCAM 184	NO	NO	NO	SI	NO	Sobrepeso
HCAM 185	SI	NO	SI	NO	NO	Sobrepeso
HCAM 186	NO	NO	NO	SI	NO	Sobrepeso
HCAM 187	NO	SI	NO	NO	NO	Sobrepeso
HCAM 188	NO	SI	SI	NO	NO	Obesidad
HCAM 189	NO	NO	NO	NO	NO	Sobrepeso
HCAM 190	SI	NO	NO	NO	SI	Sobrepeso
HCAM 191	NO	NO	NO	NO	SI	Sobrepeso
HCAM 192	NO	NO	NO	NO	NO	Obesidad

Código PUCE	Diabetes Mellitus	Hipotiroidismo	Dislipidemia	Esteatosis hepática no alcohólica	Cirrosis	Índice de Masa Corporal
HCAM 193	NO	NO	NO	NO	SI	Obesidad
HCAM 194	SI	SI	NO	SI	NO	Sobrepeso

SNQ: Hospital de Solca Núcleo de Quito, HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín.

Anexo 3.

Datos de los factores de riesgo virales de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma del Hospital Carlos Andrade Marín y el Hospital de Solca Núcleo de Quito, desde el año 2003 hasta el año 2014.

Código PUCE	Hepatitis B	Hepatitis C
SNQ 1	NO	NO
SNQ 2	NO	NO
SNQ 3	NO	NO
SNQ 4	NO	NO
SNQ 5	NO	NO
SNQ 6	NO	NO
SNQ 7	NO	NO
SNQ 8	NO	NO
SNQ 9	NO	NO
SNQ 10	NO	NO
SNQ 11	NO	NO
SNQ 12	NO	NO
SNQ 13	NO	NO
SNQ 14	NO	NO
SNQ 15	NO	NO
SNQ 16	NO	NO
SNQ 17	NO	NO
SNQ 18	NO	NO
SNQ 19	NO	NO
SNQ 20	NO	NO
SNQ 21	NO	NO
SNQ 22	NO	NO
SNQ 23	NO	NO
SNQ 24	NO	NO
SNQ 25	NO	NO
SNQ 26	NO	NO
SNQ 27	NO	NO
SNQ 28	NO	NO
SNQ 29	NO	NO
SNQ 30	NO	NO
SNQ 31	NO	NO
SNQ 32	SI	NO
SNQ 33	NO	NO
SNQ 34	NO	NO
SNQ 35	NO	NO
SNQ 36	NO	NO
SNQ 37	NO	NO
SNQ 38	NO	NO
SNQ 39	NO	NO
SNQ 40	NO	NO
SNQ 41	NO	NO
SNQ 42	NO	NO

Código PUCE	Hepatitis B	Hepatitis C
SNQ 43	NO	NO
SNQ 44	NO	NO
SNQ 45	NO	NO
SNQ 46	NO	NO
SNQ 47	NO	NO
SNQ 48	NO	NO
SNQ 49	NO	NO
SNQ 50	NO	NO
SNQ 51	NO	NO
SNQ 52	NO	NO
SNQ 53	NO	NO
SNQ 54	NO	NO
SNQ 55	NO	NO
SNQ 56	NO	NO
SNQ 57	NO	NO
SNQ 58	SI	NO
SNQ 59	NO	NO
SNQ 60	NO	NO
SNQ 61	NO	NO
SNQ 62	NO	NO
SNQ 63	NO	NO
SNQ 64	NO	NO
SNQ 65	NO	NO
SNQ 66	NO	NO
SNQ 67	NO	NO
SNQ 68	NO	NO
SNQ 69	NO	NO
SNQ 70	NO	NO
SNQ 71	NO	NO
SNQ 72	NO	NO
SNQ 73	NO	NO
SNQ 74	NO	NO
SNQ 75	NO	NO
SNQ 76	NO	NO
SNQ 77	NO	NO
SNQ 78	NO	NO
SNQ 79	NO	NO
SNQ 80	NO	NO
SNQ 81	NO	NO
SNQ 82	NO	NO
SNQ 83	NO	NO
SNQ 84	NO	NO
SNQ 85	NO	NO
SNQ 86	NO	NO
SNQ 87	NO	NO
SNQ 88	NO	NO
SNQ 89	NO	NO
SNQ 90	NO	NO
SNQ 91	NO	NO
SNQ 92	SI	NO

Código PUCE	Hepatitis B	Hepatitis C
SNQ 93	NO	NO
SNQ 94	NO	NO
SNQ 95	NO	NO
SNQ 96	NO	NO
SNQ 97	NO	NO
SNQ 98	NO	NO
SNQ 99	NO	NO
SNQ 100	NO	NO
SNQ 101	NO	NO
SNQ 102	SI	NO
SNQ 103	NO	NO
SNQ 104	NO	NO
SNQ 105	NO	NO
SNQ 106	NO	NO
SNQ 107	NO	NO
SNQ 108	NO	NO
SNQ 109	NO	NO
SNQ 110	NO	NO
SNQ 111	NO	NO
SNQ 112	NO	NO
SNQ 113	NO	NO
SNQ 114	NO	NO
SNQ 115	NO	NO
SNQ 116	NO	NO
SNQ 117	NO	NO
SNQ 118	NO	NO
SNQ 119	NO	NO
SNQ 120	NO	NO
SNQ 121	NO	NO
SNQ 122	NO	SI
SNQ 123	SI	NO
SNQ 124	NO	NO
SNQ 125	NO	NO
SNQ 126	NO	NO
SNQ 127	SI	NO
SNQ 128	NO	NO
SNQ 129	NO	NO
SNQ 130	NO	NO
SNQ 131	NO	NO
SNQ 132	NO	NO
SNQ 133	NO	NO
SNQ 134	NO	NO
SNQ 135	NO	NO
SNQ 136	NO	NO
SNQ 137	NO	NO
SNQ 138	NO	NO
SNQ 139	NO	NO
SNQ 140	NO	NO
SNQ 141	NO	NO
SNQ 142	SI	NO

Código PUCE	Hepatitis B	Hepatitis C
SNQ 143	NO	NO
SNQ 144	NO	NO
SNQ 145	NO	NO
SNQ 146	NO	NO
SNQ 147	NO	NO
SNQ 148	NO	NO
SNQ 149	NO	NO
SNQ 150	NO	NO
SNQ 151	NO	NO
SNQ 152	NO	NO
SNQ 153	NO	NO
SNQ 154	NO	NO
SNQ 155	NO	NO
SNQ 156	NO	NO
SNQ 157	NO	NO
HCAM 158	NO	NO
HCAM 159	NO	NO
HCAM 160	NO	NO
HCAM 161	NO	NO
HCAM 162	NO	NO
HCAM 163	NO	NO
HCAM 164	NO	NO
HCAM 165	NO	NO
HCAM 166	NO	NO
HCAM 167	NO	NO
HCAM 168	NO	NO
HCAM 169	NO	NO
HCAM 170	NO	NO
HCAM 171	NO	NO
HCAM 172	NO	NO
HCAM 173	NO	NO
HCAM 174	NO	NO
HCAM 175	NO	NO
HCAM 176	NO	NO
HCAM 177	NO	NO
HCAM 178	NO	NO
HCAM 179	NO	NO
HCAM 180	NO	NO
HCAM 181	NO	NO
HCAM 182	NO	NO
HCAM 183	NO	NO
HCAM 184	NO	NO
HCAM 185	NO	NO
HCAM 186	NO	NO
HCAM 187	NO	NO
HCAM 188	NO	NO
HCAM 189	NO	NO
HCAM 190	NO	NO
HCAM 191	SI	NO
HCAM 192	NO	NO

Código PUCE	Hepatitis B	Hepatitis C
HCAM 193	NO	NO
HCAM 194	NO	NO

SNQ: Hospital de Solca Núcleo de Quito, HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín.